

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 528**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2020** **PCT/EP2020/064368**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2020** **WO20239658**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2020** **E 20728465 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3976189**

54 Título: **Nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

29.05.2019 GB 201907616

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2024

73 Titular/es:

GALAPAGOS N.V. (100.0%)
Generaal de Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen, BE

72 Inventor/es:

ALVEY, LUKE, JONATHAN;
BUCHER, DENIS;
DESROY, NICOLAS;
JARY, HÉLÈNE, MARIE;
PEIXOTO, CHRISTOPHE;
TEMAL-LAÏB, TAOUES;
TIRERA, AMYNATA;
BONNATERRE, FLORENCE, MARIE-EMILIE y
DUTHION, BÉRANGER

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 985 528 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

Nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de enfermedades

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos, métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, usos y métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartilago, malformación congénita del cartilago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal administrando los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención pueden inhibir las quinasas inducibles por sal (quinasas "SIK", del inglés *Salt-Inducible Kinases*).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20 **[0002]** Las proteínas quinasas pertenecen a una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia diversidad de procesos de transducción de señales celulares. En particular, han demostrado ser reguladores clave en las funciones celulares, incluyendo, por ejemplo, proliferación, metabolismo y apoptosis. En consecuencia, el control defectuoso de la fosforilación de proteínas que conduce a una señalización incontrolada está implicado en una diversidad de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, alergias, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trastornos del SNC y angiogénesis.

30 **[0003]** En individuos sanos, la inflamación está autolimitada y la resolución se controla mediante la liberación de mediadores antiinflamatorios y citocinas, como la interleucina-10 (IL-10), producida por células "supresoras" o "reguladoras", que se producen como parte de un ciclo de retroalimentación negativa.

35 **[0004]** De hecho, en el proceso normal de inflamación en el cuerpo, a una respuesta proinflamatoria inicial le sigue una respuesta prorrresolución que apaga la inflamación una vez que se ha resuelto la agresión, lo que lleva a la reducción de citocinas proinflamatorias como el TNF α y el IL-12, junto con niveles elevados de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β , lo que resulta en la generación del llamado entorno tolerogénico.

40 **[0005]** Las proteínas quinasas activadas por monofosfato de adenosina (AMPK) pertenecen a la familia de las proteínas quinasas, que comprende las quinasas inducibles por sal (SIK), una familia de serina/treonina quinasas ampliamente expresadas en el cuerpo e implicadas en particular en la homeostasis energética celular. Se han identificado tres isoformas de SIK, denominadas SIK1 (también conocida como SNF1-Like Kinase (SNF1LK) o Myocardial Snfl-like Kinase (MSK)), SIK2 (SNF1LK2 o KIAA0781) y SIK3 (KIAA0999) (Kato et al. 2004).

45 **[0006]** Las SIK desempeñan una diversidad de funciones en diferentes tipos de células. Se ha descubierto que fosforilan varios sustratos, incluidas las proteínas coactivadoras transcripcionales sensibles a CREB (CRTC) y las proteínas histona desacetilasa (HDAC), regulando así la transcripción de varios genes diferentes. Una de las funciones de la señalización de CRTC se relaciona con el control del fenotipo de los macrófagos, en particular la polarización de los macrófagos a través de la fosforilación de CRTC3, medida por la disminución de la secreción de citocina proinflamatoria IL-12 y el aumento concomitante de la secreción de citocina pro-resolución IL-10 (Clark et al. 2012; Ozanne et al. 2015).

50 **[0007]** Recientemente se ha demostrado que SIK1 está implicada en la sensibilidad del músculo esquelético en ratones obesos y puede ser un objetivo interesante para prevenir la diabetes tipo II (Nixon et al. 2016) y nefropatía diabética (Yu et al. 2013).

55 **[0008]** La regulación de ALK5 por SIK1 (Yu et al. 2013) y la identificación de los genes de SIK2 como un locus de riesgo para la colangitis esclerosante primaria (Liu et al. 2013) sugieren un papel de las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

60 **[0009]** Recientemente se ha identificado que SIK2 y SIK3 desempeñan un papel en la inflamación mediante la secreción de altos niveles de citocinas antiinflamatorias, en particular interleucina-10 (IL-10) y niveles muy bajos de citocinas proinflamatorias como el TNF α (Darling et al. Alabama. 2017).

65 **[0010]** Recientemente se ha descrito un papel de SIK2 en la diferenciación de linfocitos T colaboradores (Th)1 a través de la regulación de la señalización de IFN γ e IL-12, lo que sugiere que SIK2 puede ser una diana interesante para enfermedades inflamatorias (Yao et al. 2013).

[0011] Recientemente, también se ha demostrado que, al igual que la PTH, los inhibidores de SIK de molécula pequeña provocan una disminución de la fosforilación y un aumento de la translocación nuclear de HDAC4/5 y CRTC2. El tratamiento con la molécula pequeña inhibidora de SIK YKL-05-099 aumentó la formación y la masa ósea en ratones (Wein et al. 2016), confirmando la relevancia de la inhibición de SIK en el tratamiento de enfermedades del recambio óseo.

[0012] Además, se demostró que la inhibición de SIK2 después de la privación de oxígeno-glucosa mejora la supervivencia de las neuronas (Sasaki et al. 2011) o promueve la melanogénesis en células de melanoma (Kumagai et al. 2011). En este contexto, dado que se necesitan estrategias terapéuticas para modular la respuesta celular al estrés, como durante la isquemia y la post-reperfusión del tejido, en la fase crónica del remodelado cardíaco, en la diabetes y en condiciones neurodegenerativas, la rápida activación o degradación de las proteínas SIK, después de múltiples tipos de estrés, las convierte en objetivos interesantes en enfermedades inflamatorias, cardíacas o metabólicas y trastornos neurodegenerativos. La inhibición de SIK también podría tener aplicación en cosmetología o enfermedades relacionadas con la pigmentación para inducir la melanogénesis.

[0013] La regulación de ALK5 por SIK1 (Yu et al. 2013) y la identificación de los genes de SIK2 como un locus de riesgo para la colangitis esclerosante primaria (Liu et al. 2013) sugieren un papel de las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

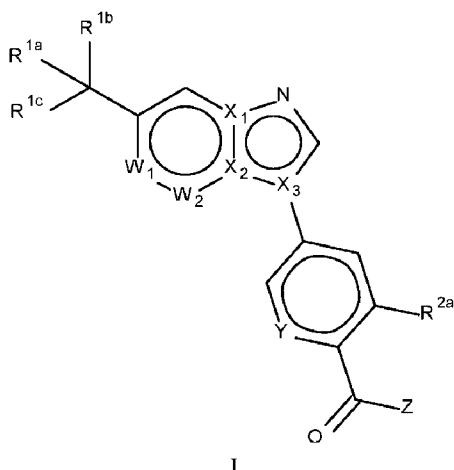
[0014] Además de la función fundamental en la homeostasis energética celular, las proteínas SIK también han estado implicadas en la regulación del ciclo celular. Una mayor expresión de SIK2 se correlacionó significativamente con una mala supervivencia en pacientes con cánceres de ovario serosos de alto grado (Ashour Ahmed et al. 2010), además, la expresión de SIK3 estaba elevada en los cánceres de ovario, particularmente en el subtipo seroso y en etapas posteriores (Charoenfuprasert et al. 2011). Por lo tanto, la inhibición de SIK puede ser útil en el tratamiento del cáncer. El documento de Patente WO2014093383 describe inhibidores de SIK.

[0015] A pesar de los grandes avances de las últimas dos décadas en los tratamientos de pacientes afectados por trastornos autoinmunes, basados en anticuerpos dirigidos a citocinas proinflamatorias como el anti-TNF α , una proporción significativa de pacientes no responde a estas terapias o experimenta eventos adversos graves como infecciones oportunistas. Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de estas enfermedades, y se requieren nuevos agentes para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0016] La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, y más particularmente inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

[0017] En consecuencia, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen una Fórmula I:



en donde,

W_1 es N o CR^3 y W_2 es N o CH, con la condición de que W_1 y W_2 no pueden ser ambos N;

uno de X_1 , X_2 y X_3 es N y los otros dos son C;

Y es N o CR^{2b} ;

Z es

- $NR^{4a}R^{4b}$,
- NR^{4c} , en donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos en los que están unidos forman un heterocicloalqueno condensado de 5-6 miembros que comprende un doble enlace, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en N que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente;

R^{1a} se selecciona entre

- H,
- halo,
- -OH,
- -CN,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH o heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- $C(=O)R^7$,
- $NR^{8a}R^{8b}$,
- $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -CN, o alqueno C_{2-4} seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C_{3-7} ,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y
- $NR^{10a}R^{10b}$,

o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ,

o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- alquilo C_{1-4} ,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente,
- $NR^{12a}R^{12b}$, y
- -OH;

R^3 es H, halo o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^{4b} se selecciona entre

- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente;

R^{4c} es H, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo o -CN seleccionados independientemente;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre:

- oxo,
- halo,
- -CN,
- -OH,
- -NR^{15a}R^{15b},
- fenilo,
- cicloalquilo C₃₋₇,
- alquilnilo C₂₋₄,
- -C(=O)-alcoxi C₁₋₄,
- alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo o fenilo seleccionados independientemente,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre

- halo,
- -O-R¹⁶,
- -NR^{17a}R^{17b},
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos seleccionados independientemente;

R⁷ es -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR^{18a}R^{18b} o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente H, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN o -OH seleccionados independientemente;

cada R⁹ es independientemente halo, -OH o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre

- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -CN o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- -C(=O)-alquilo C₁₋₆, y
- -C(=O)-alcoxi C₁₋₆;

cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre

- halo,
- -CN,
- -NR^{19a}R^{19b},
- -OH,
- alcoxi C₁₋₄,
- cicloalquilo C₃₋₇,
- -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente;

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona independientemente entre

- halo,
- oxo,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- -OH,
- alcoxi C₁₋₄, y
- -NR^{20a}R^{20b};

cada R^{15a} y R^{15b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o -C(=O)-alcoxi C₁₋₄;

cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre

- H,

- $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^{17a} y R^{17b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente;

R^{18a} y R^{18b} son independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más independientemente $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente;

cada R^{19a} , R^{19b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} y R^{21b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} .

[0018] En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de $TNF\alpha$, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas, y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal.

[0019] Además, también se ha demostrado inesperadamente que los compuestos de la invención presentan potencia contra SIK, particularmente SIK1, SIK2 y/o SIK3, más particularmente SIK3, lo que puede dar como resultado una terapia tolerogénica (es decir, reducción de citocinas proinflamatorias tales como $TNF\alpha$ e IL-12, junto con niveles elevados de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y $TGF-\beta$).

[0020] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de $TNF\alpha$, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas, y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal.

[0021] Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento desvelados en el presente documento, son farmacéuticamente aceptables según se preparan y usan.

[0022] La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado para uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de $TNF\alpha$, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas, y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal.

[0023] En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos sintéticos representativos y rutas desveladas más adelante en el presente documento.

[0024] Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la siguiente descripción detallada.

[0025] Se apreciará que los compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0026] Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y sean útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

- [0027]** Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que, cuando se describe en el presente documento, cualquiera de los restos definidos a continuación puede sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichos restos sustituidos dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" se definirá como se establece a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.
- [0028]** Los artículos "un" y "una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o más de un (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.
- [0029]** "Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. Son grupos alquilo particulares metilo ($-\text{CH}_3$), etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), *n*-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), isopropilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), *n*-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), *tert*-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), *sec*-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), *n*-pentilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), *n*-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) y 1,2-dimetilbutilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.
- [0030]** "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo momovalentes olefinicamente (insaturados) con el número de átomos de carbono especificado. El alquenilo particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificados y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), *n*-propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) y similares.
- [0031]** "Alquilenilo" se refiere a grupos radicales de alquilenilo divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificados. Este término se ilustra específicamente mediante grupos, tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y similares.
- [0032]** "Alquinileno" se refiere a grupos de radicales alquinos divalentes que tienen el número de átomos de carbono y el número de enlaces triples especificado, en particular de 2 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificados. Este término se ilustra específicamente mediante grupos, tales como $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.
- [0033]** "Alcoxi" se refiere al grupo O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene el número de átomos de carbono especificado. En particular, el término se refiere al grupo -O-alquilo C_{1-6} . Son grupos alcoxi particulares metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Son grupos alcoxi particulares, alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.
- [0034]** "Amino" se refiere al radical $-\text{NH}_2$.
- [0035]** "Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. En particular ariilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico condensado, con el número de átomos de anillo especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluye de 6 a 10 miembros de anillo. Los grupos ariilo particulares incluyen fenilo y naftilo.
- [0036]** "Cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo hidrocarbilo no aromático, monocíclico, policíclico condensado, policíclico puenteado o espirocíclico, con el número especificado de átomos de anillo. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 12 átomos de carbono, en particular de 3 a 10, y más en particular de 3 a 7 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individuales, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- [0037]** "Ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.
- [0038]** "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.
- [0039]** Como se utiliza en el presente documento, el término "policíclico" se refiere a grupos químicos que presentan varios anillos de átomos cerrados. En particular, se refiere a grupos que presentan dos, tres o cuatro anillos de átomos, más particularmente dos o tres anillos de átomos, lo más en particular dos anillos de átomos.

[0040] "Hetero" cuando se utiliza para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo, heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo, heteroarilo y similares, que tiene de 1 a 4, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo.

[0041] "Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico condensado, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número especificado de átomos de anillo. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 9 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica condensada formada a partir de anillos condensados de cinco y seis miembros o dos anillos condensados de seis miembros o, a modo de un ejemplo adicional, dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más normalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En particular, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básico, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básico presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será menor de cinco.

[0042] Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

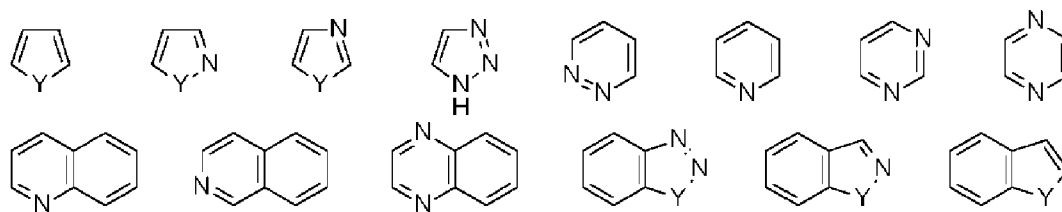
[0043] Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

[0044] Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de cinco miembros condensado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, imidazotiazolilo y imidazoimidazolilo.

[0045] Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros condensado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo y pirazolopiridinilo.

[0046] Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos condensados de seis miembros incluyen, pero sin limitación, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos obtenidos a partir de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridinilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.

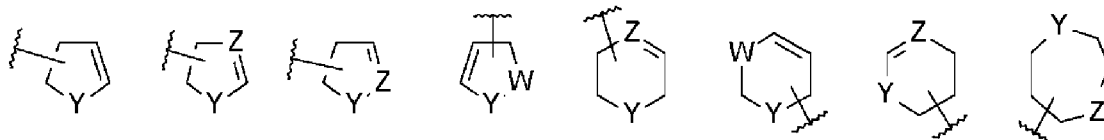
[0047] Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona entre $>C=O$, NH, O y S.

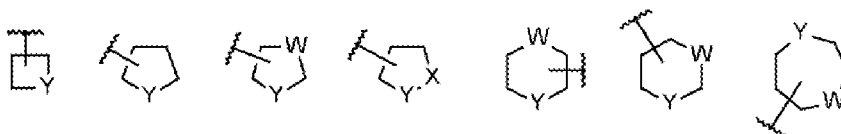
[0048] "Heterocicloalquilo" significa una estructura de anillo no aromático totalmente saturada, monocíclica, policíclica condensada, espirocíclica o policíclica puenteada, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número especificado de átomos de anillo. La estructura de anillo heterocicloalquilo puede tener de 4 a 12 miembros de anillo, en particular de 4 a 10 miembros de anillo y más particularmente de 4 a 7 miembros de anillo. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más normalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 1-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofenilo (por ejemplo, 1-tetrahidrotiofenilo, 2-tetrahidrotiofenilo y 3-tetrahidrotiofenilo), piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidrotiopiranilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo.

[0049] Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquenilo" significa un "heterocicloalquilo", que comprende al menos un doble enlace. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquenilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



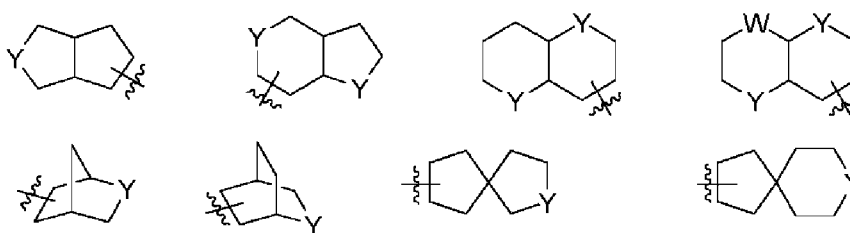
en donde cada W se selecciona entre CH_2 , NH, O y S; cada Y se selecciona entre NH, O, $\text{C}(=\text{O})$, SO_2 y S; y cada Z se selecciona entre N o CH.

[0050] Los ejemplos particulares de anillos monocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



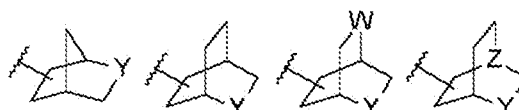
en donde cada W e Y se selecciona independientemente entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$.

[0051] Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos condensados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



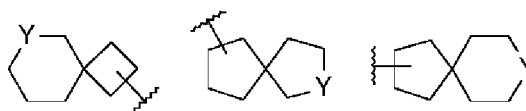
en donde cada W e Y se selecciona independientemente entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$.

[0052] Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos puenteados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W e Y se selecciona independientemente entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$.

[0053] Los ejemplos particulares de anillos espirocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada Y se selecciona entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$.

[0054] "Hidroxilo" se refiere al radical $-\text{OH}$.

[0055] "Oxo" se refiere al radical $=\text{O}$.

[0056] "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado cada uno independientemente por el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

[0057] "Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical, tal como $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0058] "Tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

[0059] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustituido con uno o más" se refiere a de uno a cuatro sustituyentes. En particular, se refiere a de uno a tres sustituyentes. Más particularmente, se refiere a uno o dos sustituyentes. Lo más particularmente, se refiere a un sustituyente.

[0060] Alguien con una habilidad común en la técnica de síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente factible, tanto si es aromático como no aromático, está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos, siempre y cuando el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

[0061] "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida a nivel general para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

[0062] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. En particular, dichas sales son tóxicas y pueden ser sales de adición de ácidos y sales de adición de bases inorgánicas u orgánicas. Específicamente, dichas sales incluyen: (1) sales de adición, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético tericario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor está reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o está coordinado con una base orgánica, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina y similares. Las sales incluyen, además, a modo únicamente de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ilustran mediante cationes sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

[0063] "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto de la invención.

[0064] "Profármacos" se refiere a compuestos, incluyendo derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten mediante solvólisis u otras condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de *N*-alquil morfina y similares.

[0065] "Solvato" se refiere a formas del compuesto que se asocian con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, EtOH, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina y pueden estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos e incluyen también solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente están incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

[0066] "Sujeto" incluye seres humanos. Los términos "ser humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en el presente documento.

[0067] "Cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto que va a tratarse.

[0068] "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda exponerse a un agente causante de la enfermedad, o que esté predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la misma).

[0069] El término "profilaxis" está relacionado con "prevención", y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir en lugar de tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalarios en riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente antipalúdico, tales como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer la malaria es alto.

[0070] "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o el trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, extensión o gravedad de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, tanto físicamente y, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En una realización adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a ralentizar el avance de la enfermedad.

[0071] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) inflamatoria(s)" se refiere al grupo de afecciones que incluye artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, rinitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), patologías impulsadas por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones tras cirugía de bypass o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen a, por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que implican cartílagos, tales como los de las articulaciones. Particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino. Más particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino.

[0072] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) autoinflamatoria(s)" se refiere al grupo de enfermedades que incluyen síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad de Behcet, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still.

[0073] Según se utiliza en el presente documento el término "enfermedad(es) autoinmunitaria(s)" se refiere al grupo de enfermedades que incluyen enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluyendo afecciones, tales como EPOC, asma (por ejemplo, asma intrínseco, asma extrínseco, asma de polvo, asma infantil), en particular, asma crónica o invertida (por ejemplo, asma tardío e hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, enfermedades hepáticas autoinmunes (por ejemplo, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ellas, eczema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. En particular, el término se refiere a la EPOC, el asma, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal.

[0074] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) proliferativa(s)" se refiere a afecciones, tales como el cáncer (por ejemplo, leiomioma uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, aguda y crónica), leucemia linfoblástica, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. En particular, el término se refiere al cáncer, la leucemia, el mieloma múltiple y la psoriasis.

[0075] Como se utiliza en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en órganos del cuerpo, por ejemplo, pero sin limitación, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas, estómago o intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en el tejido adyacente y extenderse (hacer metástasis) a órganos distantes, por ejemplo, a los huesos, el hígado, los pulmones o el cerebro. Como se utiliza en el presente documento, el término cáncer incluye tanto tipos de células tumorales metastásicas (tales como, entre otros, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y mastocitoma) como tipos de carcinoma de tejido (tales como, entre otros, cáncer colorrectal, cáncer de próstata), cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer primario de hígado, cáncer de ovario y leiomioma uterino). En particular, el término "cáncer" se refiere a leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma de tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores del sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células del estroma gastrointestinal, tumor

de células germinales, glioma, leucemia de células peludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia de células peludas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de hipófisis, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (de riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

[0076] Según se utiliza en el presente documento, el término "leucemia" se refiere a enfermedades neoplásicas de la sangre y de los órganos hematopoyéticos. Dichas enfermedades pueden causar disfunción de la médula ósea y del sistema inmunológico, lo que hace que el anfitrión sea muy susceptible a infecciones y hemorragias. En particular, el término leucemia se refiere a la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia linfoblástica crónica (LLC).

[0077] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) fibrótica(s)" se refiere a enfermedades caracterizadas por una cicatrización excesiva debido a una producción, deposición y contracción excesiva de matriz extracelular, y que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, entre otras, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, el riñón, el hígado, las articulaciones, el pulmón, el tejido pleural, el tejido peritoneal, la piel, la córnea, la retina, el tracto musculoesquelético y digestivo. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, incluida la fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis inducida ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedades metabólicas por almacenamiento, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; nefropatía diabética, esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía por IgA; hipertensión; síndrome de Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática inducida por tóxicos o fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infección; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrización corneal; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; esclerosis sistémica, lesión/fibrosis de la médula espinal; mielofibrosis; Distrofia muscular de Duchenne (DMD), fibrosis musculoesquelética asociada, reestenosis vascular; aterosclerosis; arteriosclerosis; Granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie o linfocítica crónica. Más particularmente, el término "enfermedades fibróticas" se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

[0078] Según se utiliza en el presente documento, el término "rechazo a trasplante" se refiere al rechazo agudo o crónico de células, tejidos u órganos sólidos aloinjertos o xenoinjertos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, combinación corazón-pulmón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de injerto contra huésped.

[0079] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedades que implican un deterioro del recambio del cartílago" incluye afecciones tales como osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Meleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

[0080] Según se utiliza en el presente documento, el término "malformación(ones) congénita(s) del cartílago" incluye afecciones tales como condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, pero sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

[0081] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedades que implican un deterioro del recambio óseo" incluye afecciones tales como osteoporosis (incluyendo osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina,

osteoporosis inducida por glucocorticosteroides y osteoporosis juvenil), osteoporosis causada por trastornos neoplásicos de la médula ósea, osteopenia, deficiencia hormonal (deficiencia de vitamina D, hipogonadismo masculino y femenino), exceso hormonal (hiperprolactinemia, exceso de glucocorticoides, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo), enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, hipofosfatasa.

[0082] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) asociada(s) con la hipersecreción de IL-6" incluye afecciones tales como enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

[0083] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) asociada(s) con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23" incluye afecciones tales como lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

[0084] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) respiratoria(s)" se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que participan en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. En particular, los ejemplos de enfermedades respiratorias incluyen asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de inicio infantil, asma de inicio en adultos, asma variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida la bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, fibrosis quística e hipoxia.

[0085] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) endocrina(s) y/o metabólica(s)" se refiere al grupo de afecciones que implican la producción excesiva o insuficiente del cuerpo de ciertas hormonas, mientras que los trastornos metabólicos afectan la capacidad del cuerpo para procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos endocrinos incluyen hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (incluidos el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison) y disfunción ovárica (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico), entre otras. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Un ejemplo particular de trastornos metabólicos es la obesidad y/o la diabetes tipo II.

[0086] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) cardiovascular(es)" se refiere a enfermedades que afectan al corazón, a los vasos sanguíneos o a ambos. En particular, la enfermedad cardiovascular incluye arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis (por ejemplo, arteritis de células gigantes (ACG), vasculitis retiniana, vasculitis reumatoide), accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperusión después de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más particularmente, la enfermedad cardiovascular se refiere a aterosclerosis o arteritis de células gigantes.

[0087] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) dermatológica(s)" se refiere a un trastorno de la piel. En particular, los trastornos dermatológicos incluyen trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitiligo, prurito, esclerodermia, cicatrización de heridas, cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson o urticaria. Más particularmente, el término trastornos dermatológicos se refiere a vitiligo.

[0088] Según se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad(es) asociada(s) a la angiogénesis anormal" se refiere a enfermedades causadas por la desregulación de los procesos que median la angiogénesis. En particular, enfermedad asociada a angiogénesis anormal se refiere a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética.

[0089] "Compuesto(s) de la invención", y expresiones equivalentes, están destinadas a abarcar compuestos de la(s) Fórmula(s) que se describen en el presente documento, dicha expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptable donde el contexto así lo permita. De un modo similar, la referencia a intermedios, tanto si se reivindican ellos mismos como si no, pretende abarcar sus sales y solvatos, donde el contexto así lo permita.

[0090] Cuando se hace referencia a intervalos en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C₁₋₈, la cita de un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.

[0091] Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácidos como derivados de ácidos, pero en la forma sensible a ácidos ofrecen a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos para los practicantes de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas mediante reacción del compuesto de ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos o anhídridos mixtos. Los anhídridos, amidas o ésteres alifáticos o aromáticos simples obtenidos a partir de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo doble éster, tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquil ésteres. Los profármacos particulares son los alquil C₁₋₈, alquenil C₂₋₈, aril C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y (aril C₆₋₁₀)-(alquil C₁₋₄) ésteres de los compuestos de la invención.

[0092] La presente divulgación incluye todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento, tanto en una forma (i) en donde todos los átomos de un número atómico dado tienen un número másico (o mezclas de números másicos) que predomina en la naturaleza (denominada en el presente documento como la "forma isotópica natural") o (ii) en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número másico diferente del número másico de átomos que predomina en la naturaleza (denominada en el presente documento como "forma isotópica de variante no natural"). Se entiende que cualquier átomo puede existir de forma natural como una mezcla de números másicos. La expresión "forma isotópica de variante no natural" también incluye realizaciones en las que la proporción de un átomo de un número atómico dado que tiene un número másico encontrado de forma menos común en la naturaleza (denominada en el presente documento como "isótopo poco común") se ha aumentado en relación a lo que sucede de forma natural, por ejemplo, al nivel de >20 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 % o >99 % en número de los átomos de ese número atómico (esta última realización denominada como "forma de variante isotópicamente enriquecida"). La expresión "forma isotópica de variante no natural" también incluye realizaciones en las que la proporción de un isótopo común ha sido reducida con respecto a la que se produce en la naturaleza. Las formas isotópicas pueden incluir formas radioactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radioactivas. Las formas radioactivas serán típicamente formas de variantes enriquecidas isotópicamente.

[0093] Una forma isotópica de variante no natural de un compuesto puede, por tanto, contener uno o más isótopos artificiales o poco comunes, tales como el deuterio (²H o D), carbono-11 (¹¹C), carbono-13 (¹³C), carbono-14 (¹⁴C), nitrógeno-13 (¹³N), nitrógeno-15 (¹⁵N), oxígeno-15 (¹⁵O), oxígeno-17 (¹⁷O), oxígeno-18 (¹⁸O), fósforo-32 (³²P), azufre-35 (³⁵S), cloro-36 (³⁶Cl), cloro-37 (³⁷Cl), flúor-18 (¹⁸F) y yodo-123 (¹²³I), yodo-125 (¹²⁵I) en uno o más átomos o puede contener una proporción aumentada de dichos isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

[0094] Las formas isotópicas de variante no natural que comprenden radioisótopos puede utilizarse, por ejemplo, para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección preparados. Las formas isotópicas de variante no natural que incorporan deuterio, es decir, ²H o D, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Además, pueden prepararse formas isotópicas de variante no natural que incorporen isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, y serían útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emission Topography*) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

[0095] También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma forma molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

[0096] Los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es un posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro de simetría y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la que las moléculas hacen girar el plano de luz polarizada y se designan como dextrógiras o levógiras (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama "mezcla racémica".

[0097] "Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros puesto que se interconvierten rápidamente mediante tratamiento tanto con ácido como con base. Otro ejemplo de tautomerismo es el de las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano que se forman del mismo modo mediante tratamiento con ácido o base.

[0098] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la obtención de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

[0099] Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden producirse, por tanto, como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

[0100] A menos que se indique lo contrario, la descripción o nombrado de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estequiometría y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

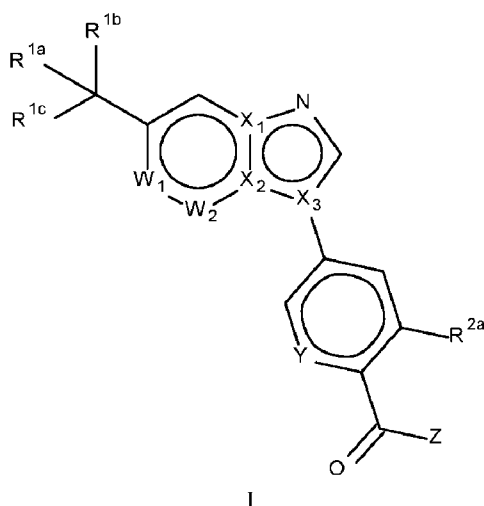
[0101] Se apreciará que los compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

LA INVENCION

[0102] La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, más particularmente inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3.

[0103] La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y dichos compuestos para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal.

[0104] En consecuencia, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen la Fórmula I:



en donde,

W₁ es N o CR³ y W₂ es N o CH, con la condición de que W₁ y W₂ no pueden ser ambos N;

uno de X₁, X₂ y X₃ es N y los otros dos son C;

Y es N o CR^{2b};

Z es

- NR^{4a}R^{4b},

- NR^{4c}-, en donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos en los que están unidos forman un heterocicloalqueno condensado de 5-6 miembros que comprende un doble enlace, o

- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en N que comprende además cero, uno

o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente;

R^{1a} se selecciona entre

- H,
- halo,
- -OH,
- CN,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH o heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- $-C(=O)-R^7$,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -CN, o alqueno C_{2-4} seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C_{3-7} ,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y
- $-NR^{10a}R^{10b}$,

o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ,

o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- alquilo C_{1-4} ,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente,
- $-NR^{12a}R^{12b}$, y
- -OH;

R^3 es H, halo o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^{4b} se selecciona entre

- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente;

R^{4c} es H, cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo o -CN seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente entre

- oxo,
- halo,
- -CN,
- -OH,
- $-NR^{15a}R^{15b}$,
- fenilo,
- cicloalquilo C_{3-7} ,

- alquilnilo C₂₋₄,
 - -C(=O)-alcoxi C₁₋₄,
 - alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo o fenilo seleccionados independientemente,
 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- 5 y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre

- halo,
- -O-R¹⁶,
- -NR^{17a}R^{17b},
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos seleccionados independientemente;

R⁷ es -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR^{18a}R^{18b} o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente H, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN o -OH seleccionados independientemente;

cada R⁹ es independientemente halo, -OH o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre

- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -CN o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- -C(=O)-alquilo C₁₋₆, y
- -C(=O)-alcoxi C₁₋₆;

cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre

- halo,
- -CN,
- -NR^{19a}R^{19b},
- -OH,
- alcoxi C₁₋₄,
- cicloalquilo C₃₋₇,
- -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente;

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona independientemente entre

- halo,
- oxo,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- -OH,
- alcoxi C₁₋₄, y
- -NR^{20a}R^{20b};

cada R^{15a} y R^{15b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o -C(=O)-alcoxi C₁₋₄;

cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre

- H,
- -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR^{21a}R^{21b} o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^{17a} y R^{17b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente;

R^{18a} y R^{18b} son independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más independientemente -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente;

cada R^{19a} , R^{19b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} y R^{21b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} .

[0105] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_2 es N.

5 **[0106]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_2 es CH.

[0107] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es N.

10 **[0108]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3 , y R^3 es H.

[0109] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3 , y R^3 es halo. En una realización particular, R^3 es F, Cl o Br. En una realización más particular, R^3 es F.

15 **[0110]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3 , y R^3 es alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^3 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ o $-O-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^3 es $-O-CH_3$ u $-O-CH_2CH_3$. En la realización más particular, R^3 es $-O-CH_3$.

20 **[0111]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3 , y R^3 es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o más $-OH$ o alcoxi C_{1-4} alcoxi seleccionados independientemente. En una realización particular, R^3 es $-O-CH_2CH_3$ o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^3 es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^3 es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o más $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^3 es $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^3 es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^3 es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos o tres $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^3 es $-O-CH_2CH_2-OH$.

30 **[0112]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es halo u $-OH$. En una realización particular, R^{2a} es F, Cl u $-OH$. En una realización más particular, R^{2a} es F.

35 **[0113]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{2a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{2a} es $-CH_3$.

[0114] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$ u $-O-CH_2CH_3$. En la realización más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$.

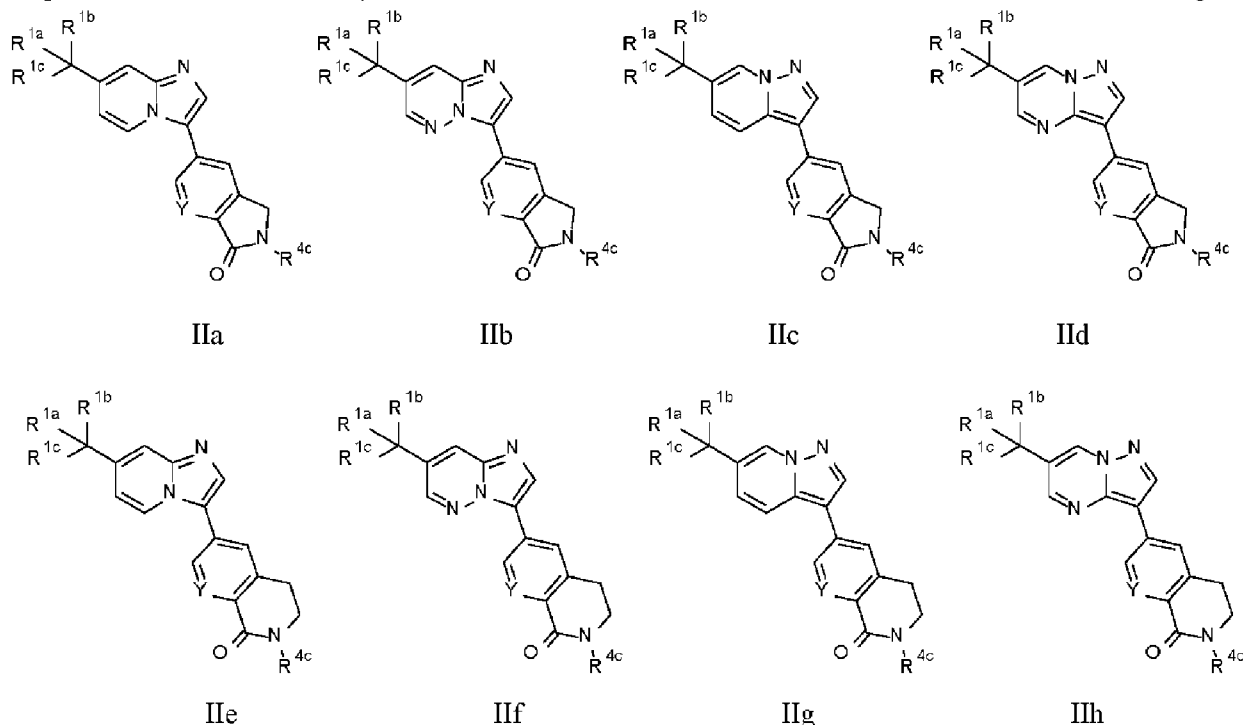
40 **[0115]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o más halo, $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{2a} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres halo, $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^{2a} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o más F, Cl, Br, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo, $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{2a} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres F, Cl, Br, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, sustituido con uno, dos o tres halos seleccionados independientemente. En otra realización más particular adicional, R^{2a} es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos o tres halo, $-OH$ o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{2a} es $-O-CHF_2$, $-O-CH_2CH_2-OH$ u $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$.

55 **[0116]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es $-NR^{12a}R^{6b}$, y R^{12a} y R^{12b} son independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{12a} y R^{12b} son ambos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^{2a} es $-NH-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$ o $-NH-CH_2CH_2-OH$.

65 **[0117]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4c}$, en donde el átomo de N y R^{2a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalqueno condensado de 5-6 miembros que comprende un doble enlace, y R^{4c} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, Z es $-NR^{4c}$, en donde el átomo de N y R^{2a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman una 3-pirrolina condensada

o 1,2,3,6-tetrahidropiridina. En una realización más particular, Z es $-\text{NR}^{4c}-$, en donde el átomo de N y R^{2a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman una 1,2,3,6-tetrahidropiridina condensada.

[0118] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg o IIh:



en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{4c} e Y son como se han descrito anteriormente.

[0119] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde R^{4c} es H.

[0120] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde R^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} . En una realización particular, R^{4c} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización más particular, R^{4c} es ciclopropilo.

[0121] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde R^{4c} es alquilo C_{1-6} . En una realización particular, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En una realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0122] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde R^{4c} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más halo o -CN seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o -CN seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4c} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres halo o -CN seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^{4c} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más F, Cl o -CN seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo o -CN seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4c} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres F, Cl o -CN seleccionados independientemente. En otra realización más particular más, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl o -CN seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl o -CN seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o -CN. En otra realización más particular adicional más, R^{4c} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres F o -CN seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular, R^{4c} es $-\text{CH}_2\text{CN}$. En la realización más particular adicional, R^{4c} es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

[0123] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en N que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, Z es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, 2-azaspiro[3.3]heptano, 1,6-

diazaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo. En una realización más particular, Z es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo.

[0124] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente. En una realización particular, Z es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 1,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ seleccionados independientemente. En una realización más particular, Z es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tiomorfolino o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ seleccionados independientemente.

[0125] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es oxo, halo, -CN, -OH, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilino C₂₋₄ o -C(=O)-alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R⁵ es oxo, F, Cl, -CN, -OH, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -C=CH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-CH₂CH₃ o -C(=O)-O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁵ es oxo, F, -CN, -OH, fenilo, ciclopropilo o -C=CH.

[0126] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterociclo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es -NR^{15a}R^{15b}, y cada R^{15a} y R^{15b} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{15a} y R^{15b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es alquilo C₁₋₄ o -C(=O)-alcoxi C₁₋₄. En otra realización particular más, R^{15a} y R^{15b} son ambos alquilo C₁₋₄. En una realización más particular, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-CH₂CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-O-C(CH₃)₃. En otra realización más particular, R^{15a} y R^{15b} son -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En la realización más particular, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es -C(=O)-O-C(CH₃)₃.

[0127] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R⁵ es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁵ es -O-CH₃.

[0128] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más halo o fenilo. En una realización particular, R⁵ es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o fenilo. En otra realización particular, R⁵ es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres halo o fenilo. En otra realización particular más, R⁵ es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más F, Cl o fenilo. En una realización más particular, R⁵ es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl o fenilo. En otra realización más particular, R⁵ es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres F, Cl o fenilo. En otra realización más particular más, R⁵ es -O-CH₃ sustituido con uno, dos o tres halo o fenilo. En la realización más particular, R⁵ es -O-CH₃ sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular, R⁵ es -O-CH₃ sustituido con un fenilo.

[0129] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁵ es -CH₃.

[0130] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en *N* que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización particular, R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización particular más, R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁵ es -CH₃ sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización más particular, R⁵ es alquilo

C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En otra realización más particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En la realización más particular, R⁵ es -CH₃ sustituido con uno, dos o tres F u -OH.

[0131] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en N que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R⁵ seleccionados independientemente, y R⁵ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R⁵ es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo.

[0132] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es N.

[0133] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es halo u -OH. En una realización particular, R^{2b} es F, Cl u -OH. En una realización más particular, R^{2b} es F.

[0134] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R^{2b} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{2b} es -CH₃.

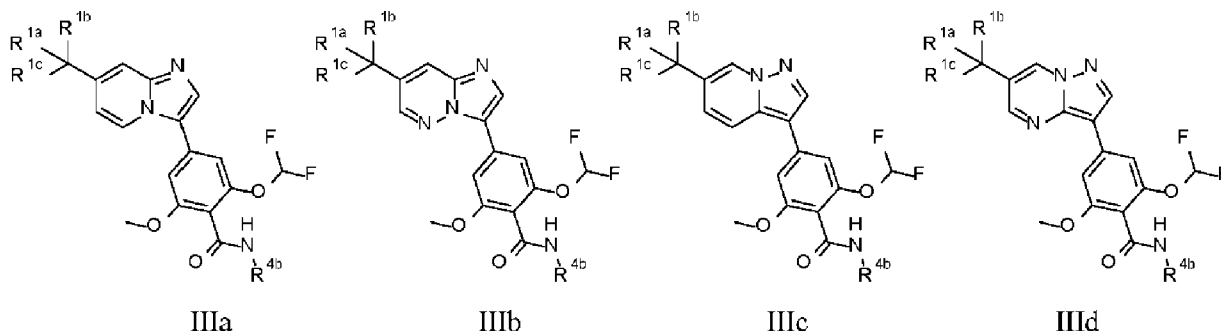
[0135] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R^{2b} es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{2b} es -O-CH₃ u -O-CH₂CH₃. En la realización más particular, R^{2b} es -O-CH₃.

[0136] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{2b} es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{2b} es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^{2b} es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{2b} es -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{2b} es alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres F, Cl, Br, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{2b} es -O-CH₃, sustituido con uno, dos o tres halo seleccionados independientemente. En otra realización más particular adicional, R^{2b} es -O-CH₂CH₃, sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{2b} es -O-CHF₂, -O-CH₂CH₂-OH u -O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃.

[0137] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIh, en donde Y es CR^{2b}, R^{2b} es -NR^{12a}R^{12b}, y R^{12a} y R^{12b} son independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización particular más, R^{12a} y R^{12b} son ambos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄. En una realización más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En otra realización más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con un -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En la realización más particular, R^{2b} es -NH-CH₃, -NH-CH(CH₃)₂ o -NH-CH₂CH₂-OH.

[0138] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b}, y R^{4a} y R^{4b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{4a} es H. En otra realización particular, R^{4a} es alquilo C₁₋₄. En una realización más particular, R^{4a} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En la realización más particular, R^{4a} es -CH₃.

[0139] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IIId:



en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{4b} son como se han descrito anteriormente.

[0140] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es halo, -OH, -CN o cicloalquilo C_{3-7} . En una realización particular, R^{1b} es F, Cl, -OH, -CN, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R^{1b} es F, -OH, -CN, ciclopropilo o ciclobutilo.

[0141] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{1b} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂.

[0142] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más -OH, -CN o alqueno C_{2-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1b} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente -OH, -CN, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂ o -CH₂C(CH₃)=CH₂. En una realización más particular, R^{1b} es -CH₂-OH, -CH₂-CN o -CH₂-CH=CH₂.

[0143] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1b} es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano. En una realización más particular, R^{1b} es azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, tetrahydropirano, morfolino o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

[0144] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1b} es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^9 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1b} es azetidino, oxetano o morfolino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^9 seleccionados independientemente.

[0145] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es halo u -OH. En una realización particular, R^9 es F, Cl u -OH. En una realización más particular, R^9 es F u -OH.

[0146] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^9 es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^9 es -CH₃.

[0147] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más -OH. En una realización particular, R^9

es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres $-\text{OH}$. En una realización más particular, R^9 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0148] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1b} es $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$, y cada R^{10a} y R^{10b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$. En otra realización particular más, R^{10a} y R^{10b} son ambos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$. En una realización más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-\text{OH}$. En otra realización más particular más, R^{10a} y R^{10b} son ambos $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$. En la realización más particular, R^{1b} es $-\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0149] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ o cicloalquilo C_{3-7} . En una realización particular, R^{1c} es F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R^{1c} es F, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, ciclopropilo o ciclobutilo.

[0150] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{1c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0151] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ o alqueno C_{2-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1c} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$. En una realización más particular, R^{1c} es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

[0152] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1c} es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano. En una realización más particular, R^{1c} es azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, tetrahydropirano, morfolino o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

[0153] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1c} es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano o 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^9 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1c} es azetidino, oxetano o morfolino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^9 seleccionados independientemente.

[0154] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es halo u $-\text{OH}$. En una realización particular, R^9 es F, Cl u $-\text{OH}$. En una realización más particular, R^9 es F u $-\text{OH}$.

[0155] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^9 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En una realización más particular, R^9 es $-\text{CR}$.

[0156] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-III d, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más $-\text{OH}$. En una realización particular, R^9 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres $-\text{OH}$. En una realización más particular, R^9 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0157] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1c} es $-NR^{10a}R^{10b}$, y cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En una realización particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En otra realización particular más, R^{10a} y R^{10b} son ambos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En una realización más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -OH. En otra realización más particular más, R^{10a} y R^{10b} son ambos $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En la realización más particular, R^{1c} es $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$.

[0158] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} . En una realización particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización más particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un ciclobutilo.

[0159] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino. En una realización más particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahydropiranilo, morfolino o 1,4-dioxano.

[0160] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahydropiranilo, morfolino o 1,4-dioxano, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente.

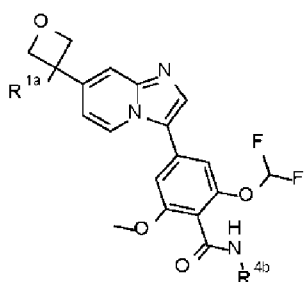
[0161] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, y R^{11} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{11} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En una realización más particular, R^{11} es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0162] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, y R^{11} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más -CN o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{11} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres -CN, -O- CH_3 , -O- CH_2CH_3 u -O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{11} es $-\text{CH}_2\text{-CN}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

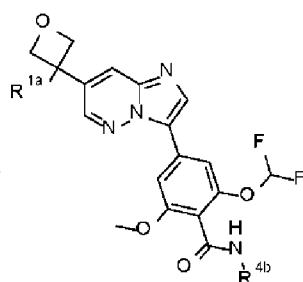
[0163] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, y R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} . En una realización particular, R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En una realización más particular, R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$.

[0164] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, y R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})$ -alcoxi C_{1-6} . En una realización particular, R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En una realización más particular, R^{11} es $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$.

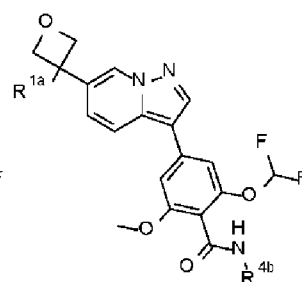
[0165] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVi, IVj, IVk, IVl, IVm, IVn, IVo o IVp:



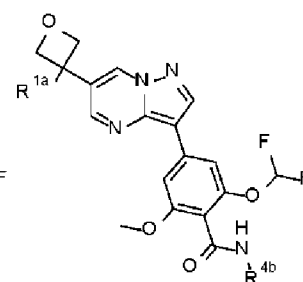
IVa



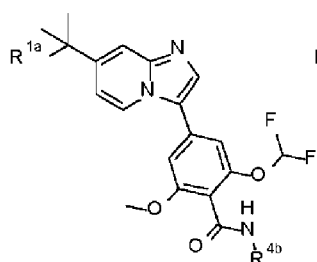
IVb



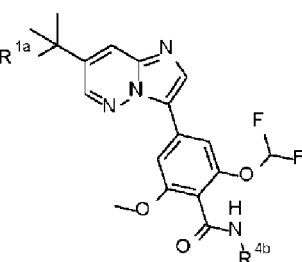
IVc



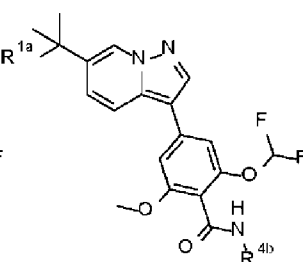
IVd



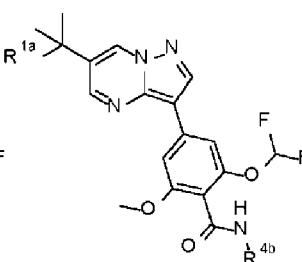
IVe



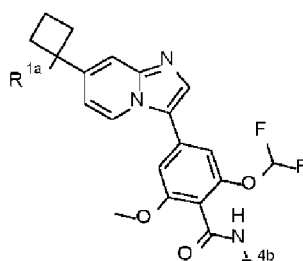
IVf



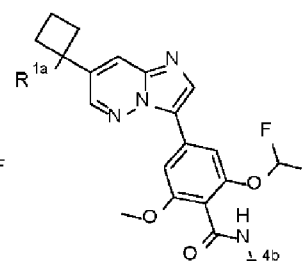
IVg



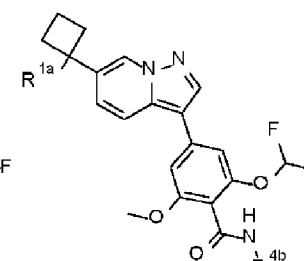
IVh



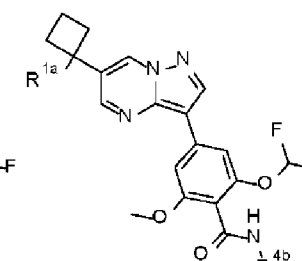
IVi



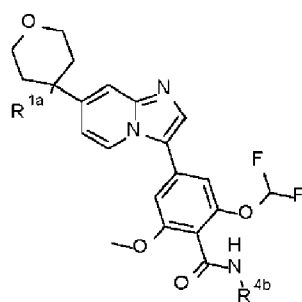
IVj



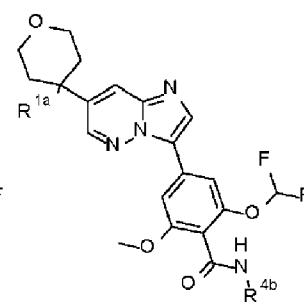
IVk



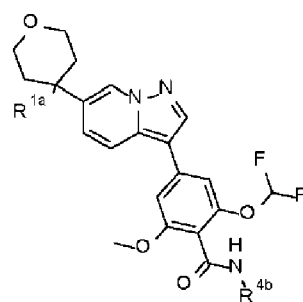
IVl



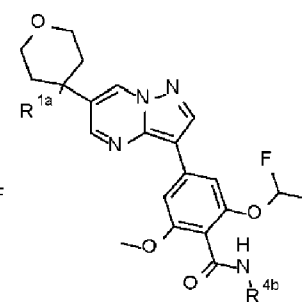
IVm



IVn



IVo



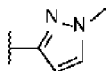
IVp

en donde R^{1a} y R^{4b} son como se han descrito anteriormente.

[0166] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$, y R^{4a} es como se ha descrito previamente, una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-6} . En una realización particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^{4b} es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

- [0167]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4b} es cicloalquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres R^{13} seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^{13} seleccionados independientemente. En otra realización más particular más, R^{4b} es alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{13} . En una realización incluso más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^{13} seleccionados independientemente. En otra realización incluso más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{13} . En la realización más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{13} .
- [0168]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente, y R^{13} es halo, $-CN$, $-OH$, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} . En una realización particular, cada R^{13} es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, cada R^{13} es independientemente F, $-CN$, $-OH$, $-O-CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, o $-S(=O)_2-CH_3$.
- [0169]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente, y R^{13} es $-NR^{19a}R^{19b}$, y cada R^{19a} y R^{19b} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{19a} y R^{19b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{19a} y R^{19b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{19a} y R^{19b} son ambos alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, uno de R^{19a} y R^{19b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, R^{19a} y R^{19b} son $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.
- [0170]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente, y R^{13} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{13} es azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo. En una realización más particular, R^{13} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o morfolinilo.
- [0171]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente, y R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo. En una realización más particular, R^{13} es imidazolilo, pirazolilo o piridinilo.
- [0172]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} seleccionados independientemente, y R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un alquilo C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{13} es imidazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C_{1-4} . En otra realización más particular más, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende

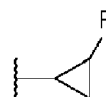
uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización todavía más particular adicional, R¹³ es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más -CH₃. En una realización incluso más particular, R¹³ es imidazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C₁₋₄. En otra realización incluso más particular, R¹³ es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En otra realización incluso más particular más, R¹³ es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un -CH₃. En la realización más particular, R¹³ es



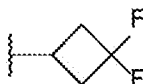
[0173] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo. En la realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo.

[0174] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno, dos o tres R^{14a} seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^{14a} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un R^{14a}. En la realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{14a}.

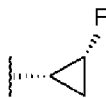
[0175] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente, y R^{14a} es halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R^{14a} es F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14a} es F, -OH u -O-CH₃. En otra realización más particular, R^{4b} es



o



. En la realización más particular, R^{4b} es



[0176] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente, y R^{14a} es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R^{14a} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14a} es -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂.

[0177] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente, y R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{14a} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14a} es -CH₃ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con un halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización más particular más, R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F u -OH seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{14a} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de

los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una realización todavía más particular adicional, R^{14a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂ seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{14a} es -CH₂-O-CH₃.

5 **[0178]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente, y R^{14a} es -NR^{20a}R^{20b}, y cada R^{20a} y R^{20b} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es alquilo C₁₋₄. En otra realización particular más, R^{20a} y R^{20b} son ambos alquilo C₁₋₄. En una realización
10 más particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En otra realización más particular, R^{20a} y R^{20b} son -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂.

[0179] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{4b} es azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino. En una realización
15 más particular, R^{4b} es oxetano, tetano o tetrahydrofurano. En la realización más particular, R^{4b} es oxetano o tetrahydrofurano.

[0180] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente. En una realización
25 particular, R^{4b} es azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno, dos o tres R^{14b} seleccionados independientemente. En una
30 realización más particular, R^{4b} es azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^{14b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con un R^{14b}. En la realización más particular,
35 R^{4b} es tetano sustituido con dos R^{14b}.

[0181] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y R^{14b} es halo, oxo,
40 -OH o alcoxi C₁₋₄. En una realización particular, R^{14b} es F, Cl, oxo, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14b} es F, oxo, -OH u -O-CH₃. En la realización más particular, R^{14b} es oxo.

[0182] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y R^{14b} es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R^{14b} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14b} es -CH₃.
45

[0183] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{14b} es -CH₃ sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con un halo, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización más particular más, R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F u -OH seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{14b} es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una
50 realización todavía más particular adicional, R^{14b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ u -O-CH(CH₃)₂ seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{14b} es -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ o -CH₂-OH.
55
60
65

[0184] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, R^{14b} es $-NR^{20a}R^{20b}$, y cada R^{20a} y R^{20b} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{20a} y R^{20b} son ambos alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, R^{20a} y R^{20b} son $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^{20a} y R^{20b} son $-CH_3$.

[0185] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y IIIa-IVp, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} es como se ha descrito previamente, y R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo. En una realización más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o pirimidinilo. En la realización más particular, R^{4b} es isoxazolilo.

[0186] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un alquilo C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un $-CH_3$. En otra realización más particular más, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C_{1-4} . En otra realización más particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una realización incluso más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} . En otra realización incluso más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización incluso más particular más, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$. En otra realización aún más particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización incluso más particular más, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con un $-CH_3$. En la realización más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$.

[0187] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se ha descrito previamente, o una cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es ciclopropilo o 2-fluorociclopropilo. En una realización particular, Z es $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} es H, y R^{4b} es ciclopropilo o (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.

[0188] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es H.

[0189] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es halo, $-OH$, $-CN$ o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{1a} es F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{1a} es F, Cl, $-OH$, $-CN$ o $-S(=O)_2-CH_3$. En la realización más particular, R^{1a} es $-CN$.

[0190] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-6} . En una realización particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)C(H)(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- [0191]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^6 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres R^6 seleccionados independientemente.
- [0192]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, y R^6 es halo. En una realización particular, R^6 es F o Cl. En una realización más particular, R^{1a} es $-CHF_2$ o $-CF_3$. En la realización más particular, R^{1a} es $-CF_3$.
- [0193]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{16} es H o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, R^{16} es H, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, R^{16} es H o $-S(=O)_2-CH_3$. En la realización más particular, R^{1a} es $-CH_2OH$ o $-CH_2O-S(=O)_2-CH_3$.
- [0194]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{16} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{16} es $-CH_3$.
- [0195]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y R^{21a} y R^{21b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{16} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-CH_2CH_3$, $-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH(CH_3)_2)_2$, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxanilo o piperazino. En una realización más particular, R^{16} es $-CH_3$ sustituido con un $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$ u oxetanilo.
- [0196]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{16} es azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxanilo o piperazino. En una realización más particular, R^{16} es oxetanilo.
- [0197]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, R^6 es $-NR^{17a}R^{17b}$, y R^{17a} y R^{17b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{17a} y R^{17b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{17a} y R^{17b} son ambos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^6 es $-NH_2$, $-NH-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH_3)-CH_2CH_2OH$.
- [0198]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, y R^6 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^6 es pirrolo, furano, tiofeno, imidazolo, furazano, oxazolo, oxadiazolo, oxatriazolo, isoxazolo, tiazolo, isotiazolo, pirazolo, triazolo, tetrazolo, piridino, pirazino, piridazino o pirimidino. En una realización más particular, R^6 es imidazolo, pirazolo o 1,2,4-triazolo.
- [0199]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, y R^6 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^6 es azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxanilo o piperazino. En una realización más particular, R^6 es pirrolidino, piperidino o morfolino.
- [0200]** En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente, y R^6 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N,

O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más halos seleccionados independientemente. En una realización particular, R^6 es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F o Cl. En una realización más particular, R^6 es azetidino sustituido con uno, dos o tres F. En la realización más particular, R^6 es



[0201] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^{1a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{1a} es $-O-CH_3$ u $-O-CH_2CH_3$.

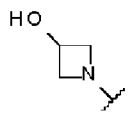
[0202] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o más $-OH$ o heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino. En una realización más particular, R^{1a} es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un $-OH$ o morfolino.

[0203] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es $-C(=O)-R^7$, y R^7 es como se ha definido previamente. En una realización particular, R^7 es $-OH$, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, R^7 es $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, R^7 es $-OH$, $-CH_3$ u $-O-CH_3$.

[0204] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es $-C(=O)-R^7$, R^7 es $-NR^{18a}R^{18b}$, y R^{18a} y R^{18b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{18a} y R^{18b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{18a} y R^{18b} es H, y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En otra realización particular más, R^{18a} y R^{18b} son ambos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, uno de R^{18a} y R^{18b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ u $-O-CH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^7 es $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2-OH$ o $-NH-CH_2CH_2-O-CH_3$.

[0205] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es $-C(=O)-R^7$, y R^7 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^7 es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino. En una realización más particular, R^7 es morfolino.

[0206] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es $-C(=O)-R^7$, y R^7 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cuyo heterocicloalquilo está sustituido con uno o más $-OH$. En una realización particular, R^7 es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres $-OH$. En una realización más particular, R^7 es azetidino sustituido con un $-OH$. En la realización más particular, R^7 es

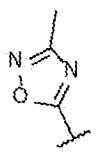


[0207] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada R^{8a} y R^{8b} son como se han descrito previamente. En una realización particular, R^{8a} y R^{8b} son ambos H. En otra realización particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-C(=O)$ -alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$ o $-OH$. En otra realización particular más, R^{8a} y R^{8b} son ambos $-C(=O)$ -alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$ u $-OH$. En una realización más particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En otra realización más particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl, $-CN$ u $-OH$. En la realización más particular, R^7 es $-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH-CH_2CHF_2$, $-NH-CH_2CN$ o $-NH-CH_2CH_2-OH$.

[0208] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo,

oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo. En una realización más particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

[0209] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con un -CH₃. En la realización más particular, R^{1a} es



[0210] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R^{1a} es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo. En una realización más particular, R^{1a} es oxetanilo, tetrahidropirranilo o morfolinilo.

[0211] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto se selecciona entre:

2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-4-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
 2,6-dimetoxi-4-[5-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[5-[1-(cianometil)-4-piperidil]bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2,6-dimetoxi-4-(5-tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-3-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 3-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
 2,6-dimetoxi-4-[5-(3-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[5-[1-(cianometil)-3-piperidil]bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[5-(1-cianociclobutil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[5-(1-cianociclobutil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[5-(1-cianoetil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-carbonil)-3,5-dimetoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 2-[3-(8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 3-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
 2,6-dimetoxi-4-[7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2,6-dimetoxi-4-[7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2,6-dimetoxi-4-[7-(1-metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 2-[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-etil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-etil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 N-(cianometil)-4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[7-(1-cianociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-cianociclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-alil-1-ciano-but-3-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

- 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-etil-6-metoxi-N-metil-benzamida,
 5 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(4-idroxi-piperidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(2-morfolinoetil)benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida,
 10 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(3-idroxi-propil)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(3-metoxipropil)benzamida,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 15 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-idroxi-azetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 20 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]benzamida,
 4-[7-(1-cianociclopentil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 25 4-[7-(1-idroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[7-(1-amino-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[7-(1-idroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 3-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 30 3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 35 4-[7-(2-idroxi-1,1-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 4-[7-(1-acetilazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 40 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 45 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2-difluoroetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-isobutil-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1,1-dioxotietan-3-il)-6-metoxi-benzamida,
 50 2-[3-[4-(3-ciclopropil-3-idroxi-azetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[3-idroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 55 1-[4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoil]azetidin-3-carbonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-isopropil-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,
 60 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1-isopropilciclopropil)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-metil-benzamida,
 65 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1-etilciclopropil)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-metil-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-tetrahidrofuran-3-il-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(3,3-difluorociclobutil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-etinil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(ciclobutilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-[1-[4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoil]azetidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(1-ciclopropiletil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida,
 2-[3-[4-(3-aminoazetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(2-metilazetidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[2-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 4-[7-(1-amino-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)benzamida,
 4-[7-(3-cianoazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 2-[3-(7-metoxi-1-oxo-isindolin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5-a]piridina-3-il)benzamida,
 1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]ciclopropanocarboxilato de metilo,
 ácido 1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]ciclopropanocarboxílico,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(hidroximetil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 4-[7-(3-ciano-1-metil-azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-acetil-3-ciano-azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(3-cianotetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etil-1-hidroxi-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 5-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etil-1-metoxi-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 5-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 4-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,
 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2,2-difluoro-acetato de metilo,
 ácido 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2,2-difluoro-acético,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-fluoro-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-tetrahidropiran-4-il-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(1,1-difluoro-2-idroxi-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-1-metil-propil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[7-(1-ciclopropil-1-idroxi-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-morfolinoetil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 5 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolino-4-carbonil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-metoxietilcarbamoil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 10 N-ciclopropil-4-[7-[1-(dietilcarbamoil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(3-idroxi-azetidina-1-carbonil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolinometil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(1-piperidil)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 15 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(2-idroxi-etilcarbamoil)ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[7-[1-(dietilamino)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(isopropilamino)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-idroxi-1,1-dimetil-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 20 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[(isopropilamino)metil]ciclopropil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-pirrolidin-1-iletal)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 25 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[2-idroxi-etil(metil)amino]etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(3-idroxi-azetidina-1-il)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[7-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[(2S)-2-(idroximetil)morfolin-4-il]etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 30 3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 4-(7-ciclobutilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 35 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(6-fluoro-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-metoxi-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 4-(7-ciclobutil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-acetilazetidina-3-il)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(4-idroxi-tetrahidropiran-4-il)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 40 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-2-il)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-idroxi-1,1-dimetil-propil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxiciclobutil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 45 4-[7-(2-ciano-1-idroxi-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-ciano-2-idroxi-1-metil-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-idroxi-oxetan-3-il)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-1-metil-2-morfolino-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(2-ciano-1-idroxi-1-metil-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 50 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-2-imidazol-1-il-1-metil-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-2-metoxi-1-metil-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(2-idroxi-etoxi)-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 55 2-ciano-2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]propanoato de metilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-idroxi-1-metil-2-(1-piperidil)etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 60 3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-morfolin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-pirrolidin-2-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-1-idroxi-1-metil-etil]]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 65 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-1-metil-2-pirazol-1-il-etil)]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-

benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-metilmorfolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-1-metil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 5 benzamida,
 4-[7-(1-ciano-2-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-isopropilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(1-acetilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(ciclobutil(hidroxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 10 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-idroxi-1,1-dimetil-butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-idroxi-1,1,3-trimetil-butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[7-(azetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 15 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(1-idroxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-fluorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 20 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-idroxi-2-[2-idroxi-etil(metil)amino]-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-
 metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,4-dimetilmorfolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(1-idroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida,
 25 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-metoxioxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-idroxitetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,4-dimetilmorfolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-metoxi-7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida,
 30 4-[7-(3-clorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-1,4-dioxan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 35 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-idroxi-etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-
 benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-morfolinooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(3-idroxi-oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida,
 40 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(3-fluorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2-fluorociclopropil)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-1-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(1-idroxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 45 benzamida,
 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-1-(oxetan-2-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida,
 4-[7-(1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-
 50 metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2-fluorociclopropil)-6-metoxi-benzamida,
 55 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(2-idroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 60 4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(1-(2-idroxi-etoxi)-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(2-idroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 65 benzamida,
 4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-

benzamida,
 4-[6-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-2,6-dimetoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-(1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-
 5 il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-
 il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-
 10 il]benzamida,
 N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-[2-(etilamino)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida, y
 4-[6-(1-cianociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi] -1,1-dimetil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-
 15 fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-
 fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-carbamoilciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 20 benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(2-morfolinoetoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-
 3-il]benzamida,
 4-[6-(1-amino-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-metoxi-6-(2-metoxietoxi)benzamida,
 4-[6-(1-aminociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-
 30 6-metoxi-benzamida,
 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(2-hidroxietoxi)-6-metoxi-benzamida,
 N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]-1-metil-
 etil]carbamato de butilo,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-iloxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-
 35 metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(1-hidroxiciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-
 benzamida,
 metanosulfonato de [2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-
 a]piridina-6-il]-2-metil-propilo],
 40 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-[1-(2-hidroxietilamino)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-
 metoxi-benzamida,
 2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida,
 4-[6-[1-(cianometilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-
 45 metoxi-benzamida,
 4-[6-[1-(2,2-difluoroetilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-
 metoxi-benzamida,
 N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-
 il]ciclobutil]carbamato de metilo,
 50 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(metilcarbamoil)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-
 il]benzamida, y
 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(morfolino-4-carbonil)ciclobutil]pirazolo[1,5-
 a]piridina-3-il]benzamida.

[0212] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto se selecciona entre:

4-[6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-
 fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida, y
 4-[6-[2-(dietilamino)-1,1-dimetil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-
 60 metoxi-benzamida.

[0213] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto es 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-
 benzamida.

[0214] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto no es 4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida.

[0215] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto es 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

[0216] En una realización, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto no es 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

[0217] En una realización un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

[0218] En un aspecto, un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento está presente en forma de la base libre.

[0219] En un aspecto, un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0220] En un aspecto, un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es un solvato del compuesto.

[0221] En un aspecto, un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

[0222] Si bien los grupos especificados para cada realización generalmente se han enumerado anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada realización en la Fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas en el presente documento, se seleccionan de uno o más de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

[0223] Si bien los grupos especificados para cada realización generalmente se han enumerado anteriormente por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan de una o más realizaciones de acuerdo con cualquiera de la(s) Fórmula(s) listadas anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las realizaciones desveladas dentro de su alcance.

[0224] Como alternativa, la presente invención también contempla la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una realización, o combinaciones de los mismos.

[0225] Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles metabólicamente y se convierten mediante solvólisis u otras condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de *N*-alquil morfina y similares.

[0226] Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácidos como derivados de ácidos, pero la forma sensible a ácidos ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos para los practicantes de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas mediante reacción del compuesto de ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos o anhídridos mixtos. Los anhídridos, amidas y ésteres alifáticos o aromáticos simples obtenidos a partir de grupos ácidos pendientes en los compuestos son profármacos. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo doble éster, tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxycarbonil)oxi)alquil ésteres. Son particularmente útiles el alquilo C1 a C8, alquenilo C2-C8, arilo, arilo C7-C12 sustituido y arilalquil C7-C12 ésteres de los compuestos.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0227] Cuando se emplea como producto farmacéutico, un compuesto de la invención normalmente se administra en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo de la invención según la Fórmula I. Generalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención realmente administrada normalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real de la invención administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[0228] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrarse mediante una variedad de vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, un compuesto de la invención se formula preferiblemente como composiciones inyectables u orales o como ungüentos, lociones o parches, todos ellos para administración transdérmica.

[0229] Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o transportador farmacéuticamente adecuado. Las formas farmacéuticas unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de la invención según la Fórmula I suele ser un componente menor (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o transportadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma farmacéutica deseada.

[0230] Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de la invención de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como aromatizante de menta o naranja.

[0231] Las composiciones inyectables normalmente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo de la invención según la Fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente menor, siendo a menudo de aproximadamente 0,05 a 10 % en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

[0232] Las composiciones transdérmicas se formulan normalmente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos normalmente se combinarán con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

[0233] Un compuesto de la invención también puede administrarse mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede realizarse usando un parche del tipo reservorio o de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

[0234] Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora en el presente documento como referencia.

[0235] Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Puede encontrarse una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en Remington's Pharmaceutical Sciences. (Remington 1985)

[0236] Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con esta invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 – Comprimidos

[0237] Un compuesto de la invención según la Fórmula I puede mezclarse en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada de 1:2. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de la invención según la Fórmula I por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

[0238] Un compuesto de la invención según la Fórmula I puede mezclarse en forma de un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla puede rellenarse en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención según la Fórmula I por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

[0239] Un compuesto de la invención según la Fórmula I (125 mg), puede mezclarse con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede mezclarse, pasarse a través de un tamiz de malla estadounidense N.º 10, y después se mezcló con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Pueden diluirse benzoato sódico (10 mg), el sabor y el color con agua y añadirse con agitación. Después, puede añadirse suficiente agua agitando. Después puede añadirse suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 – Comprimidos

[0240] Un compuesto de la invención según la Fórmula I puede mezclarse en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada de 1:2. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de la invención según la Fórmula I) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

[0241] Un compuesto de la invención según la Fórmula I puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 – Tópica

[0242] Pueden fundirse estearil alcohol (250 g) y un petrolato blanco (250 g) a aproximadamente 75 °C y después puede añadirse una mezcla de un compuesto de la invención según la Fórmula I (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato sódico (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelto en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante puede agitarse hasta que se congele.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0243] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina.

[0244] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

[0245] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

[0246] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

[0247] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor

del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad de Behcet, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más particularmente, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

[0248] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad de Behcet, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más particularmente, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad de Behcet, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más particularmente, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

[0249] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad de Behcet. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más particularmente, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

[0250] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En particular, el término enfermedades autoinmunes se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes mellitus tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más particularmente, el término se refiere a la EPOC, el asma, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal.

[0251] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En particular, el término enfermedades autoinmunes se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes mellitus tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más particularmente, el término se refiere a la EPOC, el asma, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal.

[0252] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinmunes. En particular, el término enfermedades autoinmunes se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes mellitus tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más particularmente, el término se refiere a la EPOC, el asma, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad inflamatoria intestinal.

[0253] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más particularmente, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

[0254] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más particularmente, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

[0255] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer,

trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más particularmente, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

[0256] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

[0257] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

[0258] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

[0259] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de rechazo a trasplante. En particular, el término rechazo a trasplante se refiere a rechazo agudo o crónico de células, tejidos u órganos sólidos aloinjertos o xenoinjertos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, combinación corazón-pulmón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de injerto contra huésped. Más particularmente, el término se refiere a enfermedad de injerto contra huésped.

[0260] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de rechazo a trasplante. En particular, el término rechazo a trasplante se refiere a rechazo agudo o crónico de células, tejidos u órganos sólidos aloinjertos o xenoinjertos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, combinación corazón-pulmón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de injerto contra huésped. Más particularmente, el término se refiere a enfermedad de injerto contra huésped.

[0261] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de rechazo a trasplante. En particular, el término rechazo a trasplante se refiere a rechazo agudo o crónico de células, tejidos u órganos sólidos aloinjertos o xenoinjertos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, combinación corazón-pulmón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de injerto contra huésped. Más particularmente, el término se refiere a enfermedad de injerto contra huésped.

[0262] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más particularmente, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

[0263] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más particularmente, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

[0264] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Meleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más particularmente, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

[0265] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más particularmente, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

[0266] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más particularmente, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

[0267] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más particularmente, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

[0268] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso hormonal, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta e hipofosfatasa. Más particularmente, el término se refiere a osteoporosis.

[0269] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso hormonal, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta e hipofosfatasa. Más particularmente, el término se refiere a osteoporosis.

[0270] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo. En particular, el término enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso hormonal, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta e hipofosfatasa. Más particularmente, el término se refiere a osteoporosis.

[0271] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

[0272] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

[0273] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades

relacionadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

[0274] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más particularmente, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

[0275] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más particularmente, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

[0276] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más particularmente, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

[0277] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnic, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más particularmente, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

[0278] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnic, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más particularmente, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

[0279] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnic, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más particularmente, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

[0280] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison y disfunción ovárica, síndrome de ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más particularmente, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

[0281] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison y

disfunción ovárica, síndrome de ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más particularmente, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

[0282] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison y disfunción ovárica, síndrome de ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más particularmente, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

[0283] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambos); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis o arteritis de células gigantes.

[0284] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambos); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis o arteritis de células gigantes.

[0285] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambos); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis o arteritis de células gigantes.

[0286] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitiligo, prurito, esclerodermia, cicatrización de heridas, cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson o urticaria. Más particularmente, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren-Larsson, vitiligo o urticaria.

[0287] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitiligo, prurito, esclerodermia, cicatrización de heridas, cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson o urticaria. Más particularmente, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren-Larsson, vitiligo o urticaria.

[0288] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitiligo, prurito, esclerodermia, cicatrización de heridas, cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad

de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson o urticaria. Más particularmente, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren-Larsson, vitíligo o urticaria.

[0289] En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal se refiere a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

[0290] En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal se refiere a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

[0291] En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal se refiere a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más particularmente, el término se refiere a aterosclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

[0292] Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/h a al menos 10 mg/kg/h, todos para desde aproximadamente 1 a aproximadamente 120 h y especialmente 24 a 96 h. Un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más también pueden administrarse para alcanzar niveles adecuados en estado estacionario. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 1 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

[0293] Para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones degenerativas, el régimen de tratamiento normalmente se extiende a lo largo de muchos meses o años, por lo que se prefiere la dosificación oral según la conveniencia y tolerancia del paciente. Con dosificación oral, de una a cuatro (1-4) dosis regulares al día, especialmente de una a tres (1-3) dosis regulares al día, generalmente de una a dos (1-2) dosis regulares al día y lo más típicamente de una (1) dosis regular al día son regímenes representativos. Alternativamente, para fármacos con efecto duradero, con dosificación oral, una vez cada dos semanas, una vez por semana y una vez al día son regímenes representativos. En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1 a 14 días, más particularmente 1 a 10 días, incluso más particularmente 1 a 7 días, y más particularmente 1 a 3 días.

[0294] Utilizando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención, proporcionando cada una dosis particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg y especialmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 250 mg.

[0295] Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se logran usando dosis inyectables.

[0296] Cuando se usa para prevenir la aparición de una afección, un compuesto de la invención se administrará a un paciente con riesgo de desarrollar la afección, normalmente siguiendo el consejo y la supervisión de un médico, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección en particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o exámenes de detección como particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

[0297] Un compuesto de la invención puede administrarse como único agente activo o se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos de la invención que demuestren la misma o similar actividad terapéutica y que se determine que son seguros y eficaces para tal administración combinada. En una realización específica, la coadministración de dos (o más) agentes permite utilizar dosis significativamente más bajas de cada uno, reduciendo así los efectos secundarios observados.

[0298] En una realización, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como medicamento. En una realización específica, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un ingrediente activo adicional.

[0299] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, agentes particulares incluyen, pero sin limitación, agentes inmunorreguladores, por ejemplo, azatioprina, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona o dexametasona),

ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo, Orthocolone®), ATG, aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

[0300] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), agentes particulares incluyen, entre otros, analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, FAME sintéticos (por ejemplo, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxiclороquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina) y FAME biológicos (por ejemplo, pero sin limitación infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).

[0301] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos proliferativos, agentes particulares incluyen pero no se limitan a: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorubicina, tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserelina, anticuerpo monoclonal anti-HER2 (por ejemplo, Herceptin®), capecitabina, clorhidrato de raloxifeno, inhibidores de EGFR (por ejemplo, Iressa®, Tarceva®, Erbitux®), inhibidores de VEGF (por ejemplo, Avastin®), inhibidores del proteosoma (por ejemplo, Velcade®), Glivec® e inhibidores de hsp90 (por ejemplo, 17-AAG). Adicionalmente, el compuesto de la invención según la Fórmula I puede administrarse en combinación con otras terapias que incluyen, entre otras, radioterapia o cirugía. En una realización específica, el trastorno proliferativo se selecciona entre cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

[0302] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunes, agentes particulares incluyen pero no se limitan a: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ejemplo, análogos de purina), agentes alquilantes, (por ejemplo, mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuesto de platino de la invención y otros), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD20, anticuerpos monoclonales anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam® y Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ejemplo, IFN-β), proteínas fijadoras de TNF (por ejemplo, infliximab, etanercept o adalimumab), micofenolato, fingolimod y miricocina.

[0303] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del rechazo de trasplantes, agentes particulares incluyen pero sin limitación: inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus (FK506)), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus), antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, ácido micofenólico), corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-2Ra, basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti-linfocitos T (por ejemplo, globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocítica (ALG)).

[0304] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del asma y/o rinitis y/o EPOC, agentes particulares incluyen pero sin limitación: agonistas de los receptores adrenérgicos beta2 (por ejemplo, salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalaada o en tabletas), anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados), agonistas β2 de acción prolongada (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada (por ejemplo, fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la síntesis (por ejemplo, montelukast, zafirlukast y zileuton), inhibidores de la liberación de mediadores (por ejemplo, cromoglicato y ketotifeno), reguladores biológicos de respuesta IgE (por ejemplo, omalizumab), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, cinarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (por ejemplo, oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

[0305] Además, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con terapias de emergencia para el asma y/o la EPOC, tales terapias incluyen administración de oxígeno o heliox, salbutamol o terbutalina nebulizados (opcionalmente combinados con un anticolinérgico (por ejemplo, ipratropio), esteroides sistémicos (orales o intravenoso, por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV o nebulizados, por ejemplo, glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos inhalados que tienen un efecto broncodilatador (por ejemplo, isoflurano, halotano, enflurano), ketamina y sulfato de magnesio intravenoso.

[0306] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los agentes particulares incluyen, entre otros: glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, budesonida) enfermedad sintética agentes inmunomoduladores modificadores (por ejemplo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes inmunomoduladores modificadores de enfermedades biológicas (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

[0307] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del LES, agentes particulares incluyen, entre otros: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), antirreumáticos modificadores de la enfermedad. medicamentos (FAME) como antipalúdicos (por ejemplo, plaquenil, hidroxiclороquina), inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido

micofenólico, fármacos inmunosupresores y analgésicos, como medicamentos antiinflamatorios no esteroides, opiáceos (por ejemplo, dextropropoxifeno y co-codamol), opioides (por ejemplo, hidrocodona, oxicodona, MS Contin o metadona) y el parche transdérmico duragésico de fentanilo.

[0308] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la psoriasis, agentes particulares incluyen pero no se limitan a: tratamientos tópicos tales como soluciones de baño, humectantes, cremas medicadas y ungüentos que contienen alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticosteroides como desoximetasona (Topicort®), fluocinonida, análogos de la vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato de mofetilo, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico o biológicos como Amevive®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Raptiva® y ustekinumab (un bloqueador de IL-12 e IL-23). Además, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con otras terapias que incluyen, entre otras, fototerapia o fotoquimioterapia (por ejemplo, fototerapia con psoraleno y ultravioleta A (PUVA)).

[0309] En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de una reacción alérgica, agentes particulares incluyen, entre otros: antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, difenhidramina, fexofenadina, levocetirizina), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina o antileucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), anticolinérgicos y descongestionantes.

[0310] Por coadministración se incluye cualquier medio de administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como resultará evidente para la persona experta. Aunque los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

PROCEDIMIENTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

General

[0311] El compuesto de la invención puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles que utilizan los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

[0312] Además, como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección son bien conocidos en la técnica (Wuts & Greene 2006).

[0313] Los siguientes métodos se presentan con detalles sobre la preparación de un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento y los ejemplos comparativos. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede preparar un compuesto de la invención a partir de reactivos y materiales de partida conocidos o disponibles en el mercado.

[0314] Todos los reactivos son de calidad comercial y se utilizan según se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los disolventes anhidros disponibles en el mercado se utilizan para reacciones realizadas en una atmósfera inerte. Los disolventes se calidad de reactivo se utilizan en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza sobre gel de sílice 60 (35-70 µm) o con cartuchos de cromatografía ultrarrápida Biotage® SNAP KP-NH, Biotage® SNAP Ultra o Interchim® PuriFlash® Si HC. Se realiza cromatografía de capa fina utilizando placas de gel de sílice prerrecubiertas F-254 (grosor 0,25 mm). Se utilizan separadores de fases Biotage® ISOLUTE® (por ejemplo, CatN.º 120-1907-E) para separación de fase acuosa. Los espectros de RMN ¹H se registran en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz) o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para espectros de RMN ¹H se indican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de disolvente residual adecuado, es decir, CHCl₃ (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se dan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c), quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (a). Los espectros de EM de electronebulización se obtienen en un sistema Waters Acquity H-Class UPLC acoplado a un detector de UV PDA y a un espectrómetro de masas Waters SQD o SQD2. Columna utilizada: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, DI 2,1 mm x 30/50 mm-I; Waters Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm, DI 2,1 mm x 50/100 mm-I; Waters Acquity UPLC CSH PhenilHexyl 1,7 µm, DI 2,1 mm x 100 mm-I; Waters Acquity UPLC HSS PFP 1,8 µm, DI 2,1 mm x 100 mm-I. Los métodos utilizan gradientes de ACN/H₂O con ácido fórmico al 0,1 % en ambas fases móviles, NH₃ al 0,05 % en ambas fases móviles, o NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O (ajustado a pH 10 con amoniaco). Se realizó HPLC preparativa en un sistema Waters AutoPurification con detección de UV y EM utilizando columnas Waters XBRIDGE BEH C18 OBD, DI 30 mm x 100/150 mm-I y gradientes de ACN/H₂O tanto con ácido fórmico

al 0,1 % en ambas fases móviles, dietilamina al 0,1 % en ambas fases móviles, ácido fórmico al 0,1 % en H₂O o NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O (ajustado a pH 10 con amoníaco). Se realiza calentamiento de microondas con un iniciador Biotage®.

Tabla I. Lista de abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

Abreviatura	Definición
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ANOVA	análisis de varianza
ac.	acuoso
ATP	5'-trifosfato de adenosina
b.i.d.	<i>bis in die</i> (dos veces al día)
Boc	<i>terc</i> -butiloxi-carbonilo
B ₂ pin ₂	4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano
s a	singlete ancho
calc	calculado
d	doblete
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAC	dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1''-bis(difenilfosfino) ferroceno
dppp	1,3-bis(difenil fosfino)propano
dtbpy	4,4'-di- <i>terc</i> -butil-2,2'-dipiridilo
Et ₃ N	trietilamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
equiv.	equivalente
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinaio (N.º CAS 148893-10-1)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i.n.	intranasal
i.p.	intraperitoneal
z-PrOH	isopropanol
[Ir(OCH ₃)(COD)] ₂	dímero de (1,5-ciclooctadieno) (metoxi)iridio (I) (N.º CAS 12148-71-9)
[Ir(dF(CF ₃)p py) ₂ (dtbpy)] PF ₆	hexafluorofosfato de 4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-N1,N1']bis [3,5-difluoro-2-[5-(trifluoro metil)-2-piridinail-N]fenil-C]iridio (III) (N.º CAS 870987-63-6)
i.v.	intravenoso
KHMDS	hexametildisilazano potásico
KOAc	acetato de potasio
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	litio hexametildisilazano
m	Multiplete
MeOH	Metanol
MeONa	metóxido sódico
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol
MorDalphos	di(1-adamantil)-2-morfolinofenilfosfina (N.º CAS 1237588-12-3)
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
PM	peso molecular
PM (calc.)	peso molecular calculado
PM (obs)	peso molecular observado
ND	no disponible

5

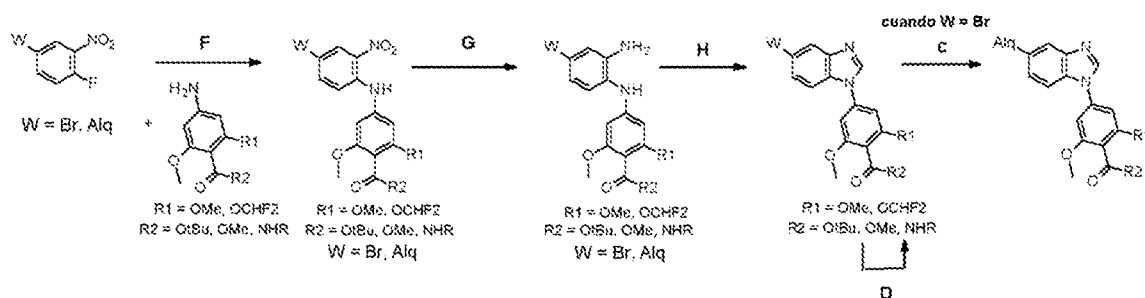
10

15202530

Ejemplo 1. Métodos sintéticos generales

35





Métodos generales A: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado

Método A1: Alquilación

Método A2: Acoplamiento descarboxilativo catalizado por paladio

Método A3: Acoplamiento de Negishi

Método A4: Acoplamiento de níquel

Método A5: Adición a derivado de ceto

Método A6: Reacción fotoquímica

Método A7: Funcionalización de piridina halogenada mediante metalación

Método A8: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado mediante acoplamiento de Suzuki/degradación

Método general B: Yodación de compuestos heteroarilo

Método general C: Acoplamiento de Suzuki de compuestos heteroarilo

Métodos generales D: Síntesis de amidas a partir de ésteres

Método D1: Hidrólisis de *tert*-butil éster después acoplamiento de péptidos

Método D2: Saponificación de éster metílico después acoplamiento de péptidos

Método general E: Activación de C-H de compuestos de heteroarilo

Métodos generales F: S_NAr de anilina di o trisustituida en derivados de halógeno nitro fenilo o piridina

Método F1: S_NAr de amino benzoatos disustituidos en derivados de halógeno nitro fenilo con LiHMDS

Método F2: S_NAr de amino benzamidas disustituidas o benzoatos en derivados de halógeno nitro fenilo con NaH

Método general G: Reducción de nitro

Método G1: Reducción de nitro con SnCl₂, 2H₂O/SnCl₂

Método G2: Reducción de nitro con Zn/AcOH

Método general H: Ciclación en bencimidazol

Métodos generales I: O-alkilación/N-alkilación

Método I1: O-alkilación

Método I2: N-alkilación

Método general J: N-acilación

Métodos generales K: Aminación reductora

Método K1: Funcionalización de amina mediante aminación reductora

Método K2: Funcionalización de cetona mediante aminación reductora

Método K3: Funcionalización de aldehído mediante aminación reductora

Método general L: Reducción de olefinas

Métodos generales M: Desprotección de amina

Método M1: Desprotección de amina utilizando TFA

Método M2: Desprotección de amina utilizando HCl

Métodos generales N: Síntesis de alcohol

Método N1: Reducción de cetona o éster

Método N2: Adición de reactivo de magnesio en cetona

Método N3: Secuencia de apertura de epoxidación/epóxido

Método general O: Ciclación de aminopiridina en imidazopiridina

Métodos generales P: Síntesis de boronatos

Método P1: Borilación de bromuros

Método P2: Borilación de activación de C-H

Método general Q: Desplazamiento de flúor con un alcóxido en un benzoato o benzamida trisustituida

Método general R: Difluorometilación de un intermedio de fenol

Método general S: Nitración de bencil cianuros halogenados

Método general T: Fluoración de alcohol

Método general U: Oxidación de alcohol en aldehído

Método general V: Síntesis de amina mediante reordenamiento de Hofmann

Método general W: Síntesis de sales de carboxilato potásico

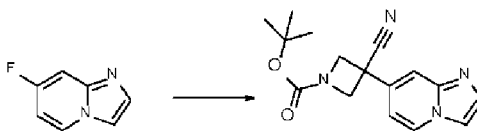
1.2. Métodos generales

1.2.1. Método A1: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante alquilación

[0316] A una solución desgasificada de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 1260903-17-0; 1 equiv.) y alquilnitrilo (de 1 a 1,5 equiv.) en THF seco o tolueno en una atmósfera inerte a -78 °C o 0 °C se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, N.º CAS 4039-32-1; de 1,3 a 1,45 equiv.) o KHMDS (0,5 M en THF, N.º CAS 40949-94-8; de 1,3 a 1,45 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 a 18 h, se inactivó con agua y se concentró a sequedad. El residuo se trituró en pentano; el sólido se filtró y se secó al vacío. Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, seguido de extracción con *n*-BuOH o no. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 96**

[0317]



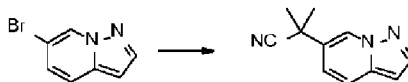
[0318] A una solución desgasificada de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (150 mg, 1,10 mmol, 1 equiv.) y 1-boc-3-cianoazetidina (N.º CAS 142253-54-1; 301 mg, 1,65 mmol, 1,5 equiv.) en tolueno seco (3 ml) en una atmósfera inerte a 0 °C se añadió gota a gota KHMDS (0,5 M en THF, 2,9 ml, 1,43 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h después a 60 °C durante 3 h, se inactivó con agua y salmuera, y se extrajo con EtOAc después *n*-BuOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.2. Método A2: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante acoplamiento descarboxilativo catalizado por paladio

[0319] A una solución de haluro de heteroarilo (1 equiv.) en 1,3,5-trimetilbenceno en una atmósfera inerte se añadió la sal de ácido carboxílico de potasio correspondiente (2 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno (N.º CAS 161265-03-8; 0,06 equiv.) y dímero de cloruro de alilpaladio (N.º CAS 12012-95-2; 0,02 equiv.) o como alternativa Xantphos Pd G4 (N.º CAS 1621274-19-8; 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 30 min a 6 h, después se enfrió a TA y se filtró sobre Dicalite™, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Como alternativa, la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 171**

[0320]



[0321] En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de N₂, a una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (N.º CAS 1264193-11-4; 10 g, 50 mmol, 1 equiv.) en 1,3,5-trimetilbenceno (74 ml) se añadieron ácido 2-ciano-2-metilpropanoico potásico, **Int 170** (15 g, 99 mmol, 2 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno (1,8 g, 3,0 mmol, 0,06 equiv.) y dímero de cloruro de alilpaladio (370 mg, 0,99 mmol, 0,02 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 30 min, después se enfrió a TA y se filtró sobre Dicalite™, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.3. Método A3: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante acoplamiento de Negishi

[0322] En un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂ se introdujeron el compuesto de heteroarilo halogenado (1 equiv.) y DMAC o THF. La solución resultante se desgasificó, después se añadieron catalizador Pd-PEPPSI™-IPent (N.º CAS 115865241-5; 0,1 equiv.) o alternativamente yoduro de cobre (N.º CAS 7681-65-4; 0,1 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (N.º CAS 95464-05-4; 0,05 equiv.). La solución resultante se desgasificó antes de la introducción de una solución de haluro de alquilcinc (de 0,94 a 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 a 18 h, después se filtró sobre Clarcel® y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se agitó durante 1 h, se filtró sobre Clarcel® y se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl. La solución se agitó durante 30 min antes de la adición de una solución 2 N de NaOH y de extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. al 10 % de Na₂S₂O₃, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 127**

[0323]



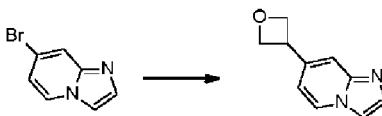
[0324] En un vial cerrado herméticamente se añadieron 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,65 mmol, 1 equiv.) y THF (0,5 ml). La solución resultante se desgasificó, después se añadió catalizador Pd-PEPPSI™-IPent (N.º CAS 1158652-41-5; 52 mg, 0,065 mmol, 0,1 equiv.). La solución resultante se desgasificó antes de la introducción de una solución de bromociclobutil cinc (0,5 M en THF, N.º CAS 1019205-65-2; 4 ml, 1,96 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, después se filtró sobre Clarcel® y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.4. Método A4: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante acoplamiento de níquel

[0325] En un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂ se introdujeron DMAC desgasificado, compuesto de heteroarilo halogenado (1 equiv.), el bromuro de alquilo (de 1,5 a 2 equiv.), NiCl₂·glima (N.º CAS 29046-78-4; de 0,05 a 0,1 equiv.), el **Int 230** (de 0,05 a 0,1 equiv.), yoduro sódico (N.º CAS 7681-82-5; 0,25 equiv.), polvo de cinc (N.º CAS 7440-66-6; 2 equiv.) y TFA (N.º CAS 76-05-1; 0,1 equiv.). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 1 a 18 h, después se filtró sobre Clarcel®, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se filtró sobre Clarcel®. El filtrado se inactivó con agua o una solución ac. al 5 % de amonio, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 142**

[0326]



[0327] En un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂ se introdujeron DMAc desgasificado, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 808744-34-5; 300 mg, 1,52 mmol, 1 equiv.), 3-bromooxetano (N.º CAS 39264-79-3; 253 µl, 3,05 mmol, 2 equiv.), NiCl₂·glima (34 mg, 0,15 mmol, 0,1 equiv.), ligando **Int 230** (36 mg, 0,15 mmol, 0,1 equiv.), yoduro sódico (57 mg, 0,38 mmol, 0,25 equiv.), polvo de cinc (199 mg, 3,05 mmol, 2 equiv.) y TFA (12 µl, 0,15 mmol, 0,1 equiv.). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 1 h, después se filtró sobre Clarcel® y se lavó con EtOAc. El filtrado se inactivó con una solución ac. al 5 % de amonio, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

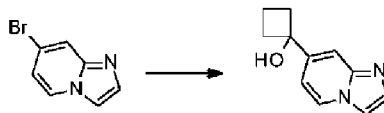
1.2.5. Método A5: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante adición a derivado de ceto

[0328] A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 808744-34-5; 1 equiv.) en THF seco en una atmósfera inerte a 0 °C se añadió una solución de iPrMgCl·LiCl (1,3 M en THF, N.º CAS 745038-86-2; 3 equiv.). La solución resultante se dejó calentar a TA, se agitó a TA durante 1,5 a 2 h, después se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota la cetona o amida de Weinreb correspondiente (de 4 a 6 equiv.) en solución en THF. La solución resultante se agitó a TA durante 4 a 48 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa. Tratamiento alternativo: La solución se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl

y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

5 Síntesis ilustrativa del **Int 141**

[0329]



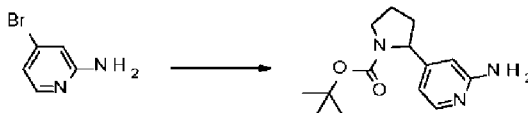
[0330] A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1 g, 5,07 mmol, 1 equiv.) en THF seco (3 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C se añadió una solución de $\text{iPrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,3 M en THF, 11,7 ml, 15,2 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,5 h, después se enfrió a 0°C antes de añadir gota a gota ciclobutanona (N.º CAS 1191-95-3; 1,9 ml, 25,4 mmol, 5 equiv.) en solución en THF (10 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h, después se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.6. Método A6: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante reacción fotoquímica

[0331] En un vial cerrado herméticamente que contiene una solución de 2-amino-4-bromopiridina (N.º CAS 84249-14-9; 1 equiv.), el ácido carboxílico correspondiente (2 equiv.) y Cs_2CO_3 (N.º CAS 534-17-8; 2 equiv.) en DMF seca se añadieron $\text{NiCl}_2\cdot\text{glima}$ (N.º CAS 29046-78-4; 0,2 equiv.), dtbpy (N.º CAS 72914-19-3; 0,15 equiv.) y $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (N.º CAS 870987-63-6; 0,01 equiv.). La mezcla resultante se desgasificó durante 15 min, después el vial se cerró herméticamente y se irradió a 34 W durante 48 a 72 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con una solución 2 N de NaOH o una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 150**

[0332]



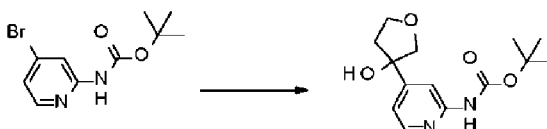
[0333] En un vial cerrado herméticamente que contenía una solución de 2-amino-4-bromopiridina (138 mg, 0,80 mmol, 1 equiv.), N -(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina (N.º CAS 15761-39-4; 345 mg, 1,6 mmol, 2 equiv.) y Cs_2CO_3 (521 mg, 1,6 mmol, 2 equiv.) en DMF seca (1 ml) se añadieron $\text{NiCl}_2\cdot\text{glima}$ (35 mg, 0,16 mmol, 0,2 equiv.), dtbpy (32 mg, 0,12 mmol, 0,15 equiv.) y $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (9 mg, 0,008 mmol, 0,01 equiv.). La mezcla resultante se desgasificó durante 15 min, después el vial se cerró herméticamente y se irradió a 34 W durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 90/10 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.7. Método A7: funcionalización de piridina halogenada por metalación

[0334] A una solución de derivado de bromo piridina (1 equiv.) en THF seco en una atmósfera inerte a -78°C se añadió una solución de metililitio (1,6 M en Et_2O , N.º CAS 917-54-4; 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a -78°C durante 15 min, después se añadió una solución de $n\text{BuLi}$ (2,5 M en hexano, N.º CAS 109-72-8; 1,2 equiv.). Como alternativa, solo se añadió $n\text{BuLi}$. Después de agitar a -78°C durante 15 min, se introdujo una solución de la cetona correspondiente (de 1,2 a 3 equiv.). La solución resultante se dejó calentar a TA durante 10 min, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 178**

[0335]



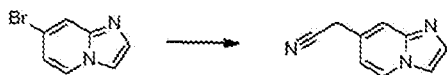
[0336] A una solución de 2-(Boc-amino)-4-bromopiridina (N.º CAS 207799-10-8; 400 mg, 1,46 mmol, 1 equiv.) en THF seco (4,5 ml) en una atmósfera inerte a -78 °C se añadió metilítio (1,6 M en Et₂O, 1,1 ml, 1,76 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió una solución de nBuLi (2,5 M en hexano, 0,7 ml, 1,76 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar a -78 °C durante 15 min, se introdujo una solución de 4,5-dihidro- 3(2H)-furanona (N.º CAS 22929-52-8; 378 mg, 4,39 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se dejó calentar a TA durante 10 min, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.8. Método A8: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante acoplamiento de Suzuki/degradación

[0337] A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 808744-34-5; 1 equiv.) en DMSO y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (N.º CAS 928664-98-6; 1,1 equiv.), en una atmósfera de N₂ se añadieron agua y fluoruro potásico (N.º CAS 7789-23-3; 3 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (N.º CAS 95464-05-4; 0,10 equiv.). La mezcla se agitó a 90-135 °C durante 3 a 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre Dicalite™. El filtrado se diluyó con salmuera y agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del Int 62

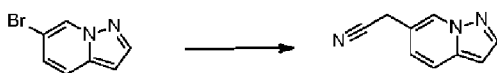
[0338]



[0339] A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1,3 g, 6,6 mmol, 1 equiv.) en DMSO (47 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,4 g, 7,3 mmol, 1,1 equiv.), en una atmósfera de N₂ se añadieron agua (20 ml) y fluoruro potásico (1,15 g, 19,8 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (483 mg, 0,66 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla se agitó a 130 °C durante 3,5 h, después a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre Dicalite™. El filtrado se diluyó con salmuera y agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el intermedio deseado.

Síntesis ilustrativa del Int 207

[0340]



[0341] A una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (600 mg, 3,0 mmol, 1 equiv.) en DMSO (21 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (650 mg, 3,3 mmol, 1,1 equiv.), agua (9 ml) y fluoruro potásico (530 mg, 9,1 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (230 mg, 0,30 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla se agitó a 135 °C durante 18 h, después se enfrió a TA y se filtró sobre Dicalite™. El filtrado se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50) para proporcionar el intermedio deseado.

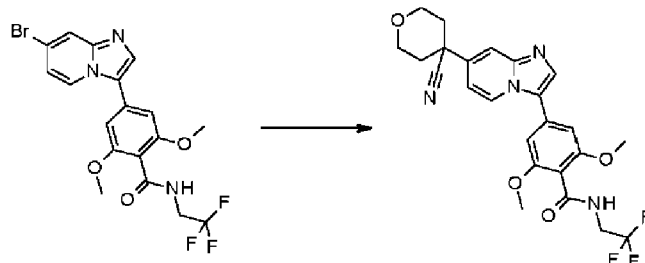
1.2.9. Método A9: funcionalización de compuesto de heteroarilo halogenado mediante acoplamiento con derivado de organolítio

[0342] En un matraz de fondo redondo previamente desgasificado con N₂ que contenía BINAP (N.º CAS 98327-87-8; 0,15 equiv.) y Pd₂dba₃ (N.º CAS 51364-51-3; 0,075 equiv.) se añadió THF desgasificado (0,24 ml). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de N₂ durante 20 min. En un matraz separado se diluyeron bromuro (1,0 equiv.) y carbonitrilo (de 2 a 3 equiv.) con ciclopentilmetil éter. La solución resultante se desgasificó burbujeando N₂ a través de la solución durante 10 min. La suspensión previa de catalizador se añadió después a la solución de reactivos a través de una jeringa y se añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, de 2 a 3 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, después se agitó a TA durante 18 h. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó tanto por cromatografía ultrarrápida sobre gel

de sílice o mediante HPLC preparativa, después se recrystalizó en ACN caliente, se filtró, se lavó con ACN y Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 107**

[0343]



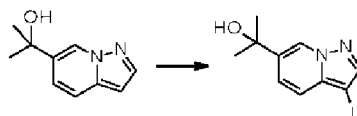
[0344] En un matraz de fondo redondo previamente desgasificado con N₂ que contenía BINAP (N.º CAS 98327-87-8; 10 mg, 0,016 mmol, 0,15 equiv.) y Pd₂dba₃ (N.º CAS 51364-51-3; 7,4 mg, 0,008 mmol, 0,075 equiv.) se añadió THF desgasificado (0,24 ml). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de N₂ durante 20 min. En un matraz separado se diluyeron el bromuro **Int 36** (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) y tetrahidropiran-4-carbonitrilo (N.º CAS 4295-99-2; 36 mg, 0,33 mmol, 3 equiv.) con ciclopentilmetil éter (0,63 ml). La solución se desgasificó burbujeando N₂ a través de la solución durante 10 min. La suspensión previa de catalizador se añadió después a la solución de reactivos a través de una jeringa. A la mezcla resultante se añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 0,33 ml, 0,33 mmol, 3 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, después se agitó a TA durante 18 h. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, después se recrystalizó en ACN caliente, se filtró, se lavó con ACN y Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.10. Método B: Yodación de compuesto de heteroarilo

[0345] A una solución de compuesto de heteroarilo (1 equiv.) en ACN o DMF en una atmósfera de N₂ se introdujo *N*-yodosuccinimida (N.º CAS 516-12-1; de 1,1 a 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h o a 60 °C durante 1 a 18 h hasta su total terminación. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional o se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Tratamiento alternativo: cuando la reacción se realizó en DMF, la mezcla de reacción se inactivó con agua, el precipitado formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto de yodo heteroarilo deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 190**

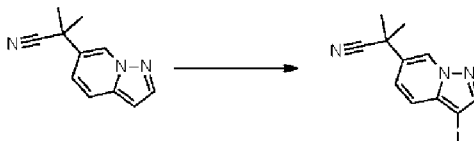
[0346]



[0347] A una solución del **Int 191** (80 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) en ACN (2,3 ml) en una atmósfera de N₂ se introdujo *N*-yodosuccinimida (118 mg, 0,50 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis ilustrativa del **Int 169**

[0348]



[0349] A una solución del **Int 171** (5,0 g, 27,0 mmol, 1 equiv.) en DMF (50 ml) en una atmósfera de N₂ se introdujo *N*-yodosuccinimida (7,3 g, 32,4 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción

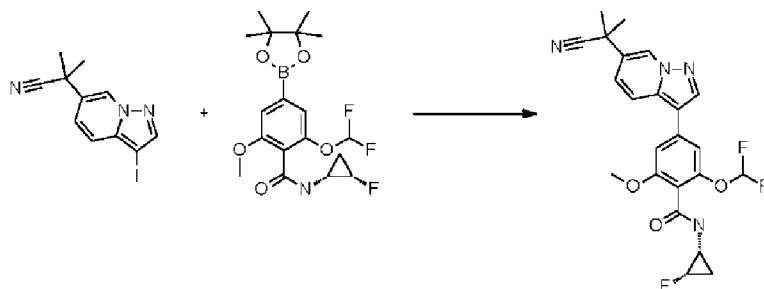
se inactivó con agua (150 ml), el precipitado formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto de yodo heteroarilo deseado.

1.2.11. Método C: Acoplamiento de Suzuki de compuesto de heteroarilo

[0350] Un reactor de presión o un matraz de fondo redondo abierto equipado con un condensador se cargó con derivado de yoduro o bromuro de heteroarilo (1 equiv.), ácido borónico o pinacol éster del ácido borónico (de 1,2 a 1,5 equiv.), una base (Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o KF , de 1,3 a 3 equiv.) y mezcla de disolventes de dioxano/agua: 4/1 o 3/1 o mezcla de disolventes de DMF/agua: 4/1. La mezcla se calentó a 100 °C, se desgasificó con N_2 , después se añadió catalizador de Pd ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ N.º CAS 14221-01-3; aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM N.º CAS 95464-05-4; o Xphos Pd G3 N.º CAS 1445085-55-1; de 0,07 a 0,2 equiv.) o se desgasificó con N_2 o Ar a TA antes de la adición del catalizador de Pd. La mezcla se agitó a de 90 a 100 °C durante 5 min a 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío o no, y se diluyó en EtOAc o DCM y agua o una solución sat. de NaHCO_3 . La mezcla resultante se filtró sobre arena o Dicalite™ o no. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron opcionalmente con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 , se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado. Tratamiento alternativo 1: La mezcla de reacción se filtró sobre Celite o Dicalite™, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida o se diluyó con agua y EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 , se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 2: La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo se recogió en ACN caliente o DCM, el material insoluble se filtró para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 3: La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 219**

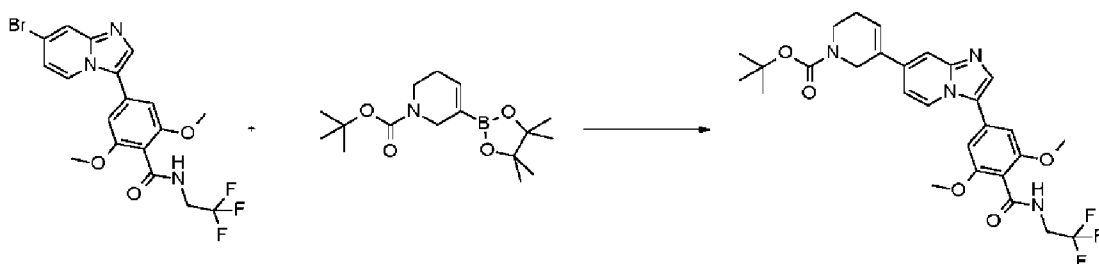
[0351]



[0352] En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de N_2 que contenía una solución de 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanonitrilo **Int 169** (10 g, 32,1 mmol, 1 equiv.) en una mezcla desgasificada 4/1 de 1,4- dioxano (178 ml) y agua (52 ml) se añadieron el **Int 8** (14,2 g, 35,4 mmol, 1,1 equiv.), Cs_2CO_3 (32 g, 96 mmol, 3 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (2,8 g, 3,2 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron sobre celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 30/70) para proporcionar el **Comp. 219**.

Síntesis ilustrativa del **Int 59**

[0353]

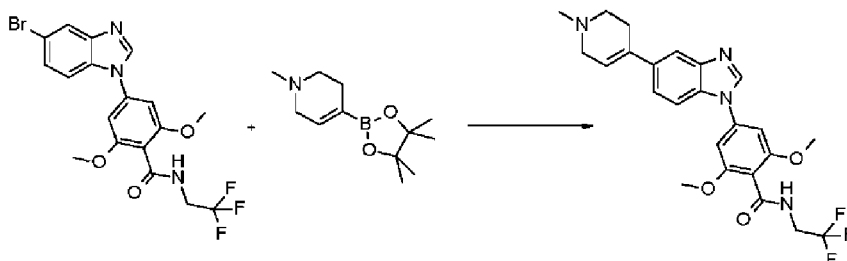


[0354] A una solución del bromuro **Int 36** (75 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), boronato (N.º CAS 885693-20-9; 43 mg, 0,19 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (156 mg, 0,48 mmol, 3 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua 4/1 (2 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (104 mg, 0,32 mmol, 2 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un

separador de fases y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc de 90/10 a 20/80) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 60**

[0355]



[0356] A una solución agitada del bromuro **Int 33** (75 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) y el boronato correspondiente (N.º CAS 454482-11-2; 43 mg, 0,19 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano desgasificado (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (104 mg, 0,32 mmol, 2 equiv.) en H_2O (0,5 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0,016 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

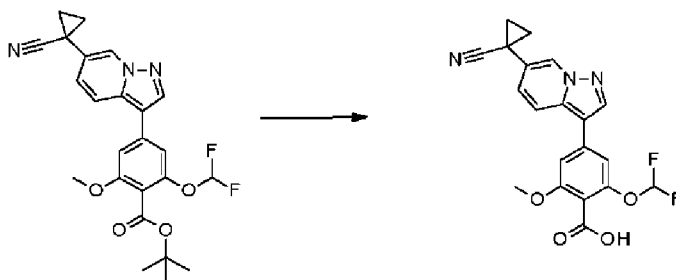
1.2.12. Método D1: Síntesis de compuesto de amida a partir de intermedio de terc-butiléster (secuencia: D1i después D1ii o D1iii)

1.2.12.1 D1i: hidrólisis de terc-butiléster

[0357] Una solución de terc-butil éster (1 equiv.) en una mezcla de DCM/TFA (4/1 a 9/1) se agitó a TA durante 4 a 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 204**

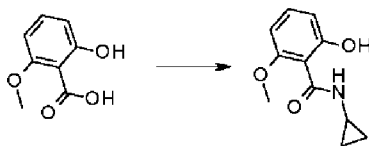
[0358]



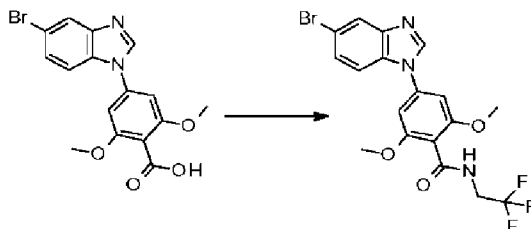
[0359] Una solución de 4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de terc-butilo **Int 203** (115 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en una mezcla 8/2 de DCM/TFA (1,6 ml/0,4 ml) se agitó a TA durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con tolueno y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de ácido deseado.

1.2.12.2 D1ii: acoplamiento peptídico

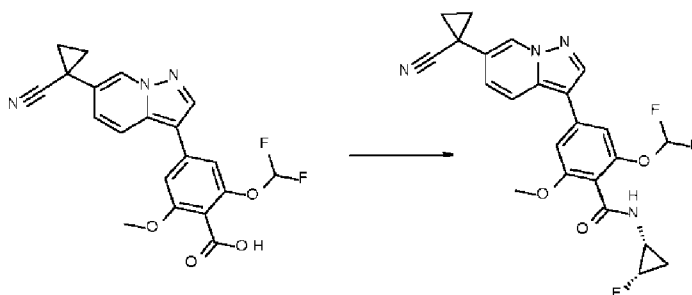
[0360] Un matraz se cargó con el derivado de ácido carboxílico (1 equiv.), DMF anhidra o DMSO o DCM, HATU (de 1,2 a 2 equiv.), DIPEA (de 3 a 10 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 a 15 min a TA, después se añadió la amina o clorhidrato de amina o sulfonato (1,1 a 4,8 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 a 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con agua o una sat. de NaHCO_3 o NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera o no, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 y se filtraron, o se pasaron a través de un separador de fases, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa. Tratamiento alternativo 1: la mezcla se concentró al vacío, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o un cartucho de fase inversa C18 Biotage® para proporcionar el derivado de amida deseado. Tratamiento alternativo 2: cuando la reacción se realizó en DMSO, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del **Int 5****[0361]**

[0362] Se disolvió ácido 6-metoxisalicílico (N.º CAS 3147-64-6; 10 g, 0,06 mmol, 1 equiv.) en DMF (50 ml), se añadió HATU (33,93 g, 0,09 mmol, 1,5 equiv.), seguido 15 min después por ciclopropilamina (N.º CAS 765-300; 10,18 g, 0,18 mmol, 3 equiv.) y DIPEA (34,55 g, 0,26 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h; después se añadieron 1 equiv. de HATU, 2 equiv. de ciclopropilamina y 2 equiv. de DIPEA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 68 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío y se trituraron dos veces con MeOH/Et₂O. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 33****[0363]**

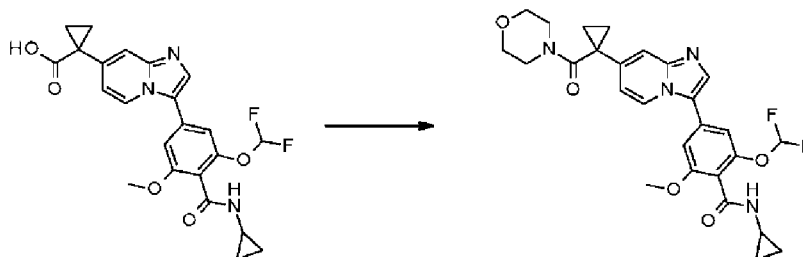
[0364] Un matraz se cargó con el **Int 32** (0,3 g, 0,795 mmol, 1 equiv.), HATU (332 mg, 0,874 mmol, 1,1 equiv.), DMF anhidra (9 ml) y DIPEA (0,4 ml, 2,39 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, después se añadió clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (N.º CAS 373-88-6; 216 mg, 1,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de la evaporación de la DMF, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el intermedio deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 235****[0365]**

[0366] A una solución de ácido 4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico **Int 204** (95 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) y HATU (105 mg, 0,28 mmol, 1,2 equiv.) en DCM anhidro (2 ml) se añadió DIPEA (121 µl, 0,69 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min y se añadió 4-metilbencenosulfonato de (1R,2S)-2-fluorociclopropanamina (N.º CAS 143062-84-4; 64 mg, 0,25 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (*3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc de 90/10 a 20/80) para entregar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 141**

[0367]



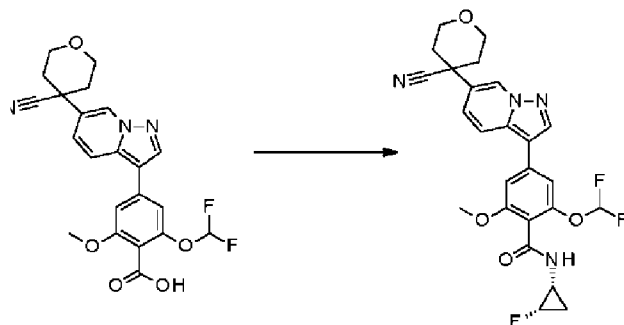
[0368] En un vial que contenía el **Comp. 114** (30 mg, 0,066 mmol, 1 equiv.) se añadieron HATU (50 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.), DMSO anhidro (1 ml) y DIPEA (46 µl, 0,26 mmol, 4 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, después se añadió morfolina (N.º CAS 110-91-8; 15 µl, 0,13 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se purificó directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.12.3. D1iii: síntesis de mida a través de cloruro de acilo

[0369] A una solución del derivado de ácido carboxílico (1 equiv.) en DCM a 0 °C se añadieron cloruro de oxalilo (1,2 equiv.) y una gota de DMF. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en DCM a 0 °C y se añadieron DIPEA (6 equiv.) y la amina correspondiente (1,3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del Comp. 243

[0370]

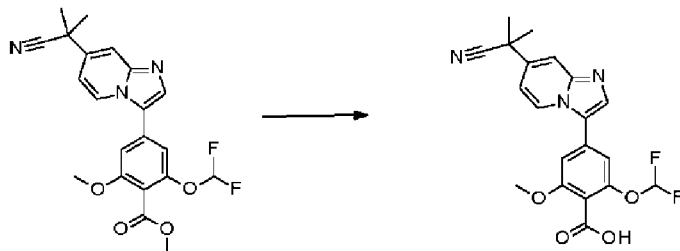


[0371] A una solución de ácido 4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)-6-metoxibenzoico **Int 231** (180 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (2 ml) se añadieron una gota de DMF y cloruro de oxalilo (0,24 ml, 0,48 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se concentró y coevaporó con tolueno 2 veces. El sólido de color beige resultante se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron gota a gota DIPEA (0,420 ml, 2,41 mmol, 6 equiv.) y 4-metilbencenosulfonato de (1R,2S)-2-fluorociclopropanamina (0,523 mmol, 0,132 g, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 96/4). El sólido de color blanco resultante se disolvió en ACN/H₂O, se concentró y finalmente se secó al vacío durante 18 h para proporcionar el compuesto deseado.

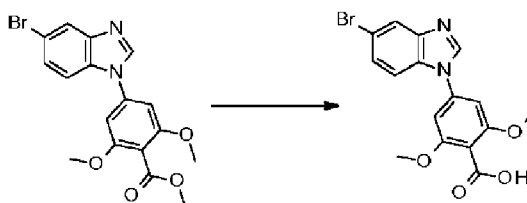
1.2.13. Método D2: Síntesis de compuesto de amida a partir de intermedio de éster metílico (secuencia: D2i después D1ii descritos anteriormente)

1.2.13.1 D2i: Saponificación de éster metílico

[0372] A una solución de derivado de éster metílico (1 equiv.) en MeOH o una mezcla de MeOH/THF (1:1) se añadió una solución 2 N de NaOH (de 5 a 20 equiv.) o NaOH en gránulos (15 equiv.) y agua. La solución resultante se agitó a TA o 75 °C durante 1 a 72 h. Después de enfriar a TA, los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó hasta pH ácido con HCl (2 N o 6 N). La suspensión resultante se filtró. El precipitado se lavó con agua y/o DCM y ACN y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se inactivó con una solución 1 N de HCl hasta que el pH se ajustó a 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío.

*Síntesis ilustrativa del Int 232***[0373]**

[0374] A una solución de derivado de éster metílico **Int 78** (855 mg, 2,06 mmol, 1 equiv.) en una mezcla MeOH/THF (1:1, 24 ml) se añadió NaOH en gránulos (1,23 g, 30,9 mmol, 15 equiv.) y agua (5 ml). La solución resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó hasta pH ácido con HCl 2 N y la suspensión resultante se agitó a TA durante 10 min. La suspensión se filtró, el precipitado se lavó con agua y DCM y ACN y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

*Síntesis ilustrativa del Int 32***[0375]**

[0376] Una mezcla de 4-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo **Int 31** (82 g, 210 mmol, 1 equiv.), MeOH (450 ml), THF (550 ml) y NaOH 2 N (550 ml, 1100 mmol, 5,2 equiv.) se agitó a 75 °C durante 18 h. Después de enfriar a TA, los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (800 ml), el pH se ajustó de 12,4 a 1,6 con una solución 6 N de HCl. La suspensión resultante se agitó a 2 °C durante 30 min y después se filtró. La torta se lavó con agua (800 ml) y se dejó en el embudo con succión durante 20 min para dar un sólido de color rojo oscuro. El sólido se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 2 h para proporcionar el intermedio deseado.

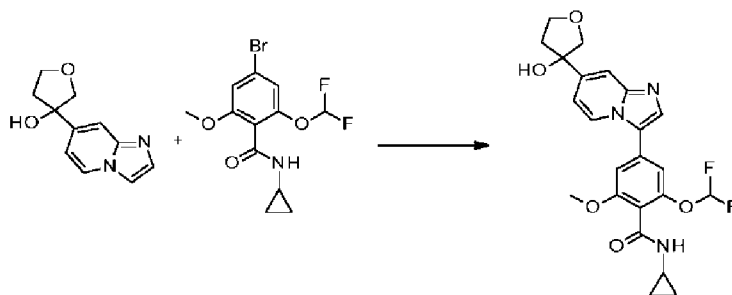
1.2.14. Método E: Activación de C-H en la posición 3 de una imidazopiridina

[0377] El derivado de imidazopiridina (1 equiv.), el derivado de bromo (de 0,6 a 1,5 equiv.) y KOAc (de 2 a 3 equiv.) se suspendieron en DMAC seco o DMSO, la mezcla se desgasificó con N₂ antes de añadirse aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (N.º CAS 95464-05-4, de 0,03 a 0,1 equiv.). Como alternativa, todos los reactivos se suspendieron en un disolvente seco y desgasificado, o todos los reactivos se suspendieron en un disolvente seco. La mezcla se agitó a 90-120 °C durante 1 a 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 1: La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

[0378] Tratamiento alternativo 2: La mezcla de reacción se diluyó o no con EtOAc o DCM, también puede añadirse agua. La suspensión resultante se filtró sobre Celite® o arena o se pasó a través de un separador de fases y el filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Tratamiento alternativo 3: la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ o agua, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera y se secaron (sobre Na₂SO₄ anhidro o MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

*Síntesis ilustrativa del Comp. 213***[0379]**



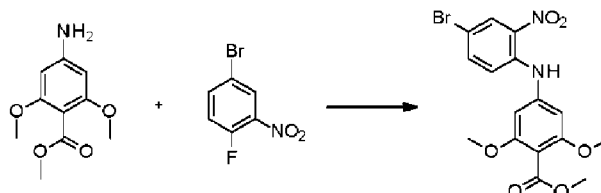
[0380] El derivado de imidazopiridina **Int 176** (40 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), el derivado de bromo **Int 4** (99 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.), KOAc (38 mg, 0,39 mmol, 2 equiv.) y aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (N.º CAS 9546405-4, 16 mg, 0,019 mmol, 0,1 equiv.) se suspendieron en DMAC seco y la mezcla se desgasificó con N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para proporcionar el **Comp. 213**.

1.2.15. Método F1: S_NAt de amino benzoato disustituido sobre derivado de halógeno nitro fenilo con LiHMDS

[0381] Una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (N.º CAS 3956-34-1; 1 equiv.) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (N.º CAS 364-73-8; 1 equiv.) en THF se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después se añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, N.º CAS 4039-32-1; 2,3 equiv.) durante 2 h. La reacción se inactivó con agua. El THF se evaporó y el resto de la mezcla de reacción se dejó en agitación a 3 °C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl 2 N mientras se agitaba rápidamente y la mezcla se agitó durante 1 h a 3 °C. El precipitado se retiró por filtración, después se secó en un horno de vacío a 45 °C y 20 mbar durante 5 h para proporcionar el intermedio deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 29**

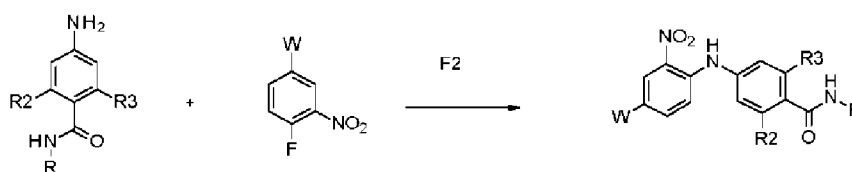
[0382]



[0383] Una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (40 g, 189,4 mmol, 1 equiv.) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (23,3 ml, 189,4 mmol, 1 equiv.) en THF (1 l) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después, se añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 435,6 ml, 435,6 mmol, 2,3 equiv.) durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (800 ml). El THF se evaporó y el resto de la mezcla de reacción se dejó en agitación a 3 °C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl 2 M (600 ml) mientras se agitaba rápidamente y la mezcla se agitó durante 1 h a 3 °C. El precipitado se retiró por filtración, después se secó en un horno de vacío a 45 °C y 20 mbar durante 5 h para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.16. Método F2: S_NAt de benzoato o amino benzamida disustituida en derivado de halógeno nitro fenilo con NaH

[0384]

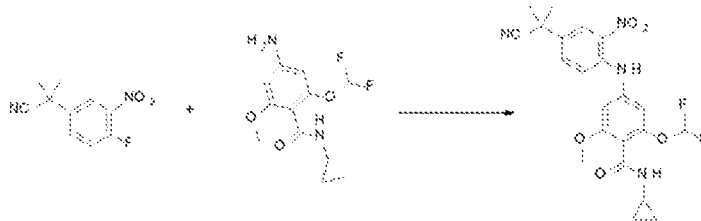


[0385] A una solución de amino benzamida disustituida o 4-amino-2,6-disustituido-benzoato de metilo (de 1 a 1,1 equiv.) en THF anhidro, colocada en una atmósfera de argón se añadió derivado de fluoro nitro (de 1 a 1,7 equiv.). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaH (N.º CAS 7646-69-7; 3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después a TA durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua o una solución sat. de NH₄Cl, se diluyó con EtOAc o DCM y agua, una solución sat. de NH₄Cl o salmuera, se extrajo con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas

combinadas se secaron o se lavaron con salmuera, después se secaron (Na_2SO_4 o MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporciona el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 41**

[0386]



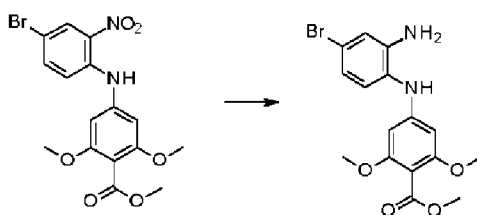
[0387] A una solución del **Int 28** (82 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (2 ml), desgasificada con N_2 , después colocada en una atmósfera de argón, se añadió el **Int 38** (69 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NaH (36 mg, 0,90 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C , se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH de 100/0 a 99/1) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.17. Método G1: Reducción de nitro con SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}/\text{SnCl}_2$

[0388] Una mezcla de derivado de nitroanilina (1 equiv.), dihidrato de cloruro de estaño (II) (N.º CAS 10025-69-1; 2,3 equiv.) y cloruro de estaño (II) (N.º CAS 7772-99-8; 1,7 equiv.) en EtOH se agitó a reflujo durante 2 h. Después de la reducción completa a amina mostrada mediante monitoreo de UPLC, se añadió lentamente ortoformiato de trimetilo (N.º CAS 149-73-5; 4 equiv.) a la mezcla y la agitación continuó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución 2 N de NaOH. La suspensión formada (manteca de estaño) se filtró. Las capas se separaron. A la capa orgánica se le añadió una solución sat. de NaHCO_3 . De nuevo se formó una suspensión. A la suspensión se le añadió NaOH al 20 % (exotérmica). Se dejó que las capas se separaran durante 18 h. La capa orgánica se secó sobre K_2CO_3 y se filtró. Todos los residuos de filtración se lavaron con EtOAc, se combinaron con las capas acuosas y las capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en Et_2O , se agitó durante 30 min y se filtró. La torta se dejó en el embudo con succión durante 20 min para dar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 30**

[0389]



[0390] Una mezcla del **Int 29** (148,2 g, 360,4 mmol, 1 equiv.), dihidrato de cloruro de estaño (II) (188 g, 833,1 mmol, 2,3 equiv.) y cloruro de estaño (II) (116,2 g, 612,8 mmol, 1,7 equiv.) en EtOH (1800 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de la reducción completa a amina mostrada mediante monitorización de UPLC, se añadió lentamente ortoformiato de trimetilo (157,7 ml, 1441,5 mmol, 4 equiv.) a la mezcla y la agitación continuó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (1400 ml) y se lavó con una solución 2 N de NaOH (600 ml). La suspensión formada (manteca de estaño) se filtró (se dejó filtrar durante 18 h). Las capas se separaron. A la capa orgánica se le añadió NaHCO_3 ac. sat. (1000 ml). De nuevo se formó una suspensión. A la suspensión se le añadió NaOH al 20 % (2000 ml). Se dejó que las capas se separaran durante 18 h. La capa orgánica se secó sobre K_2CO_3 y se filtró. Todos los residuos de filtración se lavaron con EtOAc, se combinaron con las capas acuosas y las capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en Et_2O (500 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta se dejó en el embudo con succión durante 20 min para proporcionar el **Int 30**.

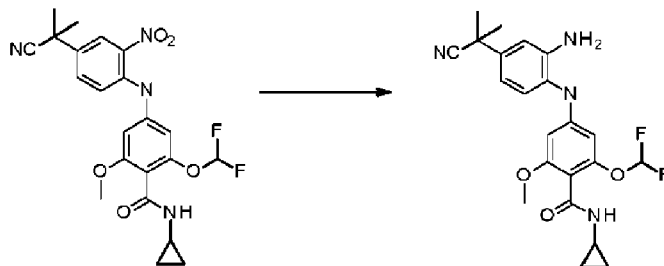
1.2.18. Método G2: Reducción de nitro con Zn/AcOH

[0391] A una solución de derivado de nitroamino (1 equiv.) en AcOH glacial agitada a TA o a reflujo se le introdujo en porciones polvo de cinc (N.º CAS 7440-66-6; de 5 a 11,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó (75°C o reflujo) durante

10 min a 1 h. (el término de la reacción se monitorizó mediante TLC y/o UPLC-EM). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre Clarcel® después de la dilución en EtOAc o tolueno no se diluyó, se enjuagó con EtOAc o tolueno o AcOH o EtOAc y tolueno. El filtrado se evaporó a sequedad y el derivado de diamino se utilizó según estaba en la siguiente etapa o el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se utilizó en la siguiente etapa.

Síntesis ilustrativa del **Int 42**

[0392]



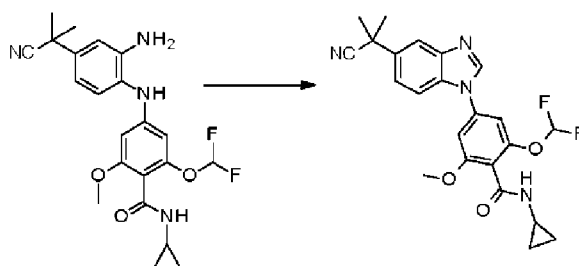
[0393] A una solución del **Int 41** (75 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en AcOH glacial (1 ml) agitada a 75 °C se le introdujo polvo de cinc (105 mg, 1,6 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un lecho de Dicalite™, se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para entregar el compuesto deseado.

1.2.19. Método H: Ciclación en bencimidazol

[0394] A una solución de derivado de diamino (1 equiv.) en MeOH se introdujo ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (N.º CAS 6192-52-5; de 0,2 a 0,6 equiv.) o AcOH (de 0,2 a 1 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (N.º CAS 149-73-5; de 3 a 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 75 °C-reflujo (30 min a 18 h) y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o se extrajo con agua/EtOAc y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 12**

[0395]



[0396] A una solución del intermedio **Int 42** (69 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) se introdujo AcOH (10 µl, 0,133 mmol, 0,2 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (88 µl, 0,80 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

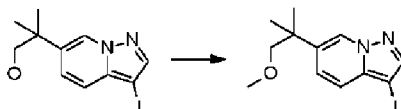
1.2.20. Método I1: O-alkilación

[0397] A una solución de alcohol (1 equiv.) en THF o DMF o DMAc a 0 °C en una atmósfera inerte o no, se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; de 1,2 a 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió yoduro de metil (N.º CAS 74-88-4; 1,2 a 2 equiv.) o yoduro de etilo (N.º CAS 75-03-6; 2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 a 72 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Tratamiento alternativo 1: la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un desecante, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Tratamiento alternativo 2: la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con cloroformo, seguido EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un desecante, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado. Después, la fase acuosa se basificó

con una solución 2 N de NaOH y se extrajo de nuevo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un desecante, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 3: la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 214**

[0398]



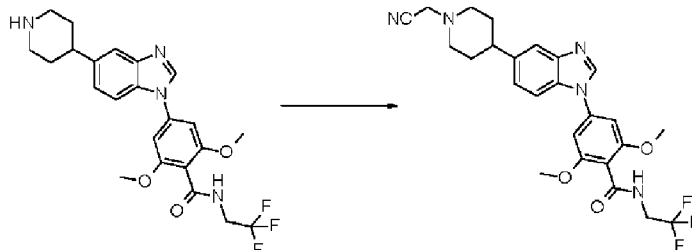
[0399] A una solución del alcohol **Int 208** (100 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,6 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,40 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió yoduro de metilo (29 µl, 0,48 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un desecante, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 60/40) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.21. Método I2: Alquilación de amina

[0400] A una solución agitada de derivado de amina (1 equiv.) en ACN o EtOH o DCM se añadieron carbonato potásico (N.º CAS 584-08-7; de 2 a 3 equiv.) y el derivado de halógeno correspondiente (1,1 a 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA o 90 °C durante 18 a 72 h. También, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM y agua y la capa orgánica se separó, se concentró al vacío o se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 4**

[0401]



[0402] A una solución agitada del **Comp. 3** (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) en ACN (2 ml) se añadieron carbonato potásico (25 mg, 0,16 mmol, 2 equiv.) y 2-bromoacetronitrilo (N.º CAS 590-17-0; 8 µl, 0,09 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.22. Método J: N-acilación

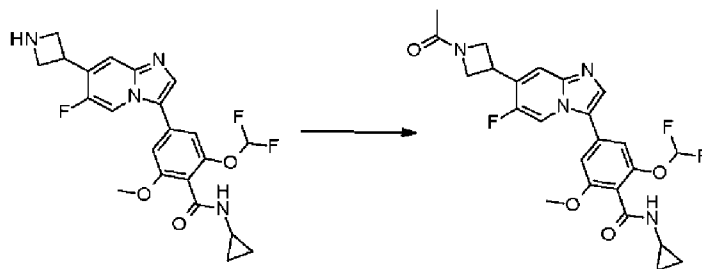
[0403] A una solución de derivado de amina (1 equiv.) en DCM a 0 °C o TA se añadieron sucesivamente ELN (de 1,5 a 3 equiv.) y cloruro de acetilo (N.º CAS 75-36-5; de 1 equiv. a 3 equiv.) o anhídrido acético (N.º CAS 108-24-7; 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 18 a 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Tratamiento alternativo 1: cuando se formó un precipitado, la solución se filtró y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Tratamiento alternativo 2: La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM y una solución 2 N de NaOH. La capa orgánica se separó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 169**

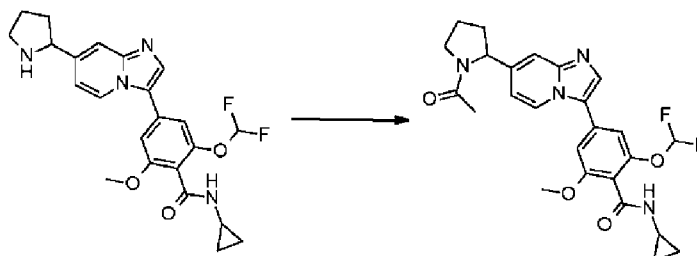
[0404]



[0405] A una solución del **Int 265** (44 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadieron EfN (40 µl, 0,24 mmol, 3 equiv.), seguido de cloruro de acetilo (6 µl, 0,08 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se formó un precipitado, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el **Comp. 169**.

*Síntesis ilustrativa del **Comp. 198***

[0406]



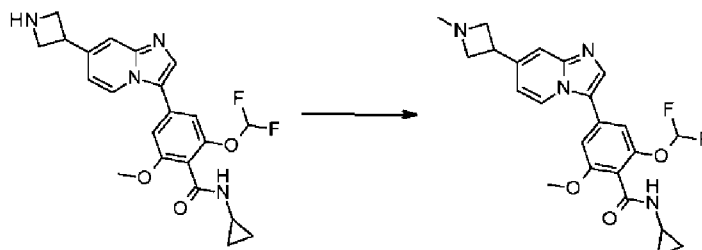
[0407] A una solución del **Comp. 188** (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadieron EfN (24 µl, 0,17 mmol, 1,5 equiv.), seguido de anhídrido acético (13 µl, 0,13 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM y una solución 2 N de NaOH. La capa orgánica se separó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 99/1 a 94/6) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.23. Método K1: Funcionalización de amina mediante aminación reductora

[0408] A una solución del derivado de amina (1 equiv.) en MeOH o DCM se añadieron formaldehído (37 % en agua, N.º CAS 50-00-0; de 5 equiv. a 5,5 equiv.) y NaBH₄ (N.º CAS 16940-66-2; 10 equiv.) o NaBH(OAc)₃ (N.º CAS 56553-60-7; 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 a 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, los disolventes se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 1: La mezcla de reacción se inactivó con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado. Tratamiento alternativo 2: La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron y el residuo se recrystalizó en ACN caliente. Tratamiento alternativo 3: La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

*Síntesis ilustrativa del **Comp. 91***

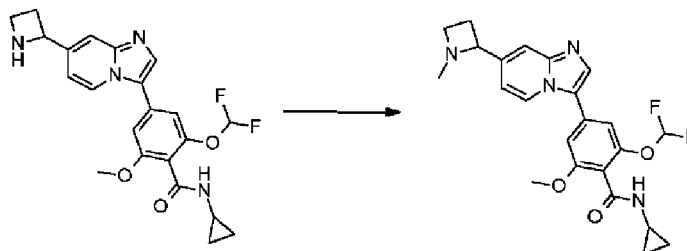
[0409]



[0410] A una solución del **Int 89** en forma de sal clorhidrato (120 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) se añadieron formaldehído (37 % en agua, 100 µl, 1,31 mmol, 5,5 equiv.) y NaBH₄ (90 mg, 2,39 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 204**

[0411]



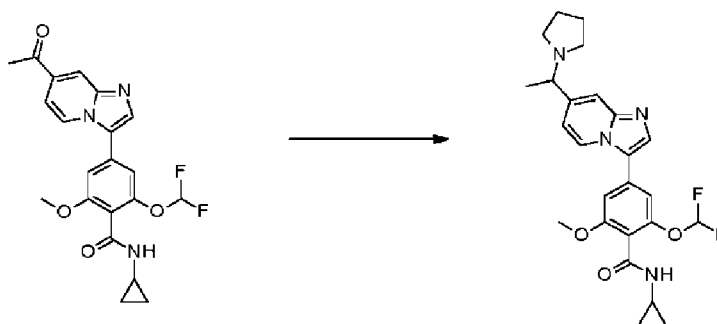
[0412] A una solución del **Comp. 203** (36 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se añadieron formaldehído (37 % en agua, 32 µl, 0,42 mmol, 5 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (27 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 98/2 a 90/10, después EtOAc/MeOH 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.24. Método K2: Funcionalización de cetona mediante aminación reductora

[0413] A una solución del derivado de amina (1,5 equiv.) en THF se añadieron el derivado de cetona (1 equiv.) y Ti(OEt)₄ (N.º CAS 3087-36-3; 1,5 equiv.). Cuando el derivado de amina fue sal clorhidrato, se añadió DIPEA (1,5 equiv.) a la amina, la mezcla se agitó durante 15 min y después se añadieron la cetona y Ti(OEt)₄. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h, después se enfrió a TA y se añadió NaBH₃CN (N.º CAS 25895-60-7; 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃, se vertió en agua, se agitó durante 1 h a TA, se filtró a través de un lecho de Dicalite™ y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron a través de un separador de fases, se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 153**

[0414]



[0415] A una solución de pirrolidina (N.º CAS 123-75-1; 1,5 equiv.) en THF (2 ml) se añadieron la cetona **Int 76** (60 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y Ti(OEt)₄ (N.º CAS 3087-36-3; 45 µl, 0,22 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h, después se enfrió a TA y se añadió NaBH₃CN (N.º CAS 25895-60-7; 20 mg, 0,32 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃, se vertió en agua, se agitó durante 1 h a TA, se filtró a través de un lecho de Dicalite™ y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron a través de un separador de fases, se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.25. Método K3: Funcionalización de aldehído mediante aminación reductora

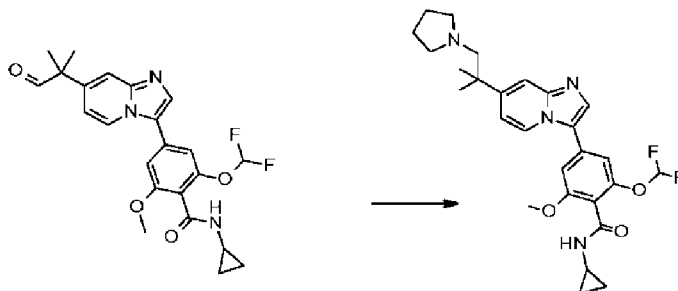
[0416] A una suspensión del derivado de aldehído (1 equiv.) y unos pocos mg de MgSO₄ en MeOH con una gota de AcOH se añadió la amina (de 4 a 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h o a 65 °C durante 5 h-18 h.

Después, se añadió NaBRCN (N.º CAS 25895-60-7; de 3 equiv. a 6 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 1 a 48 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se inactivó con agua y una solución sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 161**

[0417]



[0418] A una suspensión del aldehído **Int 130** (30 mg, 0,068 mmol, 1 equiv.) y unos pocos mg de MgSO₄ en MeOH (2 ml) con una gota de AcOH se añadió pirrolidina (N.º CAS 123-75-1; 34 µl, 0,41 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h. Después, se añadió NaBH₃CN (26 mg, 0,41 mmol, 6 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y una solución sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 90/10, después DCM/MeOH/Et₃N 90/10/1) para proporcionar el compuesto deseado.

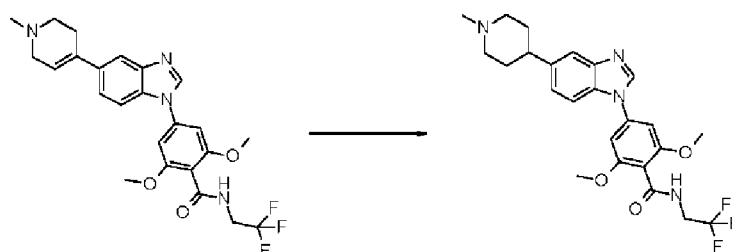
1.2.26. Método L: Reducción de olefinas

[0419] A una solución de compuesto insaturado (1 equiv.) en MeOH o una mezcla de MeOH: THF 1/1 en una atmósfera de argón o N₂ se añadió Pd al 5 %/C (0,1 equiv.), Pd al 10 %/C (20 % en peso) o Pd(OH)₂ (0,2 equiv.). La suspensión resultante se desgasificó y se cargó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 a 72 h. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre un filtro sintético o sobre un lecho de Dicalite™ o Clarcel®, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Tratamiento alternativo: La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Dicalite™ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Las fracciones combinadas se concentraron al vacío, después se redisolvieron en DCM. Se añadió Resina SPM 32 y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. La resina se filtró y el filtrado se concentró al vacío para entregar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 1**

[0420]



[0421] A una solución del **Int 53** (56 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió Pd al 5 %/C (26 mg, 0,012 mmol, 0,1 equiv.). La suspensión resultante se desgasificó y se cargó con hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre un filtro sintético y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 97/3) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.27. Método M1: Desprotección de amina utilizando TFA

[0422] A una solución agitada de un derivado de amina protegido con *N*-Boc (1 equiv.) en DCM se añadió TFA (DCM/TFA mezcla: 10/1 a 1/1). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 18 h hasta su total terminación. La mezcla de reacción se diluyó en tolueno, se concentró al vacío, se diluyó con DCM o EtOAc y una solución sat. Na₂CO₃ o salmuera

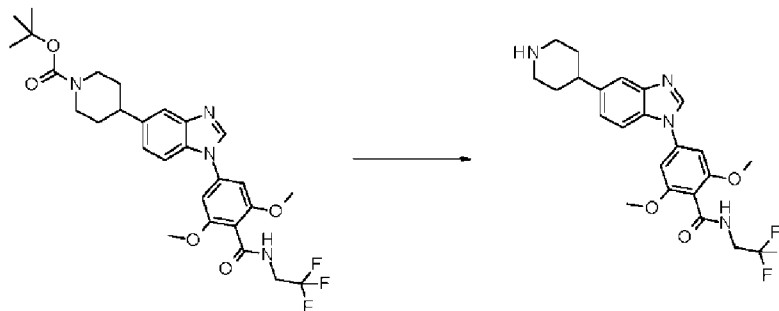
y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 , se filtró, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado.

Tratamiento alternativo 1: La mezcla de reacción se diluyó en tolueno, se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tratamiento alternativo 2: La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc o DCM y agua y la capa orgánica se separó, se basificó con una solución 2 N de NaOH (pH 10-11) y se extrajo con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se utilizaron según estaban sin purificación adicional.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 3**

[0423]



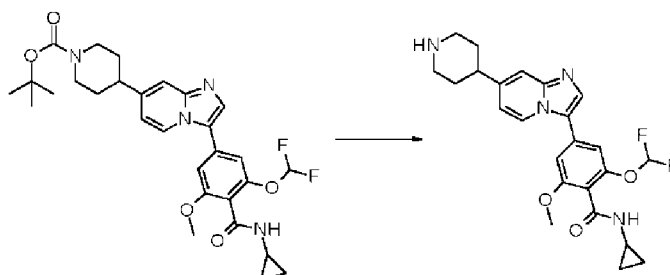
[0424] A una solución agitada del **Comp. 2** (80 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se diluyó con DCM y una solución sat. de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar, después de concentración al vacío, el compuesto deseado.

1.2.28. Método M2: Desprotección de amina utilizando HCl

[0425] A una solución agitada del derivado de amina protegido con *N*-Boc (1 equiv.) en DCM/MeOH (mezcla 2/1 a 1/1) se añadió HCl 4 N en dioxano (DCM/HCl, mezcla 50/50). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se utilizó según estaba sin purificación adicional o se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto esperado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 66**

[0426]



[0427] A una solución agitada del **Comp. 60** (180 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml)/MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.29. Método N1: Síntesis de alcohol mediante reducción de cetona o éster

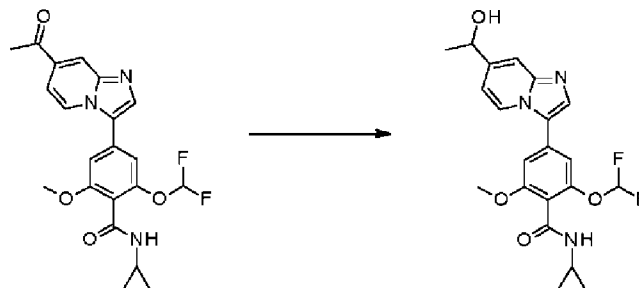
[0428] A una solución de cetona o derivado de éster (1 equiv.) en MeOH o una mezcla de MeOH/EtOH 1/1 o de MeOH/THF 1/1 a 0 °C o TA en una atmósfera inerte o no, se añadió borohidruro sódico (N.º CAS 1694066-2; de 0,9 equiv. a 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min a 18 h. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de agua o una solución sat. de NH_4Cl y opcionalmente una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. Después, el residuo se entregó según estaba o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Tratamiento alternativo 1: la mezcla de reacción se concentró directamente al vacío y se purificó por HPLC preparativa.

Tratamiento alternativo 2: la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de agua y una solución 1 N de HCl y se concentró. Después, el residuo se trituró con una mezcla de pentano/Et₂O, el precipitado se filtró y se secó.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 140**

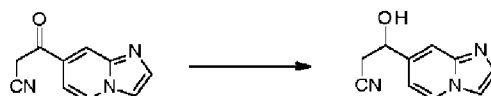
[0429]



[0430] A una solución de la cetona **Int 76** (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en una mezcla MeOH/EtOH 1/1 (6 ml) a TA se añadió borohidruro sódico (9 mg, 0,24 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de agua y una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 143**

[0431]



[0432] A una solución de la cetona **Int 144** (100 mg, 0,54 mmol, 1 equiv.) en MeOH (6 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se añadió borohidruro sódico (17 mg, 0,45 mmol, 0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de agua y una solución 1 N de HCl y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de pentano/ Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para proporcionar el **Int 143**.

Síntesis ilustrativa del **Int 209**

[0433]



[0434] A una solución del éster **Int 210** en una mezcla MeOH/THF (3,2 ml/3,2 ml) en una atmósfera inerte se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (97 mg, 2,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla de color blanco resultante se agitó a TA durante 18 h, se inactivó a 0 °C con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

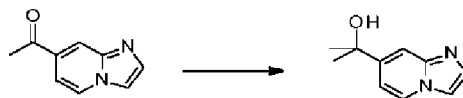
1.2.30. Método N2: Síntesis de alcohol mediante la adición de reactivo de magnesio en cetona

[0435] A una solución de cetona o derivado de éster (1 equiv.) en THF seco desgasificado (o no) a 0 °C o -78 °C en una atmósfera inerte se añadió el bromuro o cloruro de alquil magnesio (de 1 equiv. a 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 a 20 h. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Tratamiento alternativo: la mezcla de reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y agua y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua y un tampón fosfato de pH 6,2 y se extrajo con una mezcla EtOAc/*n*-BuOH 8/2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 106**

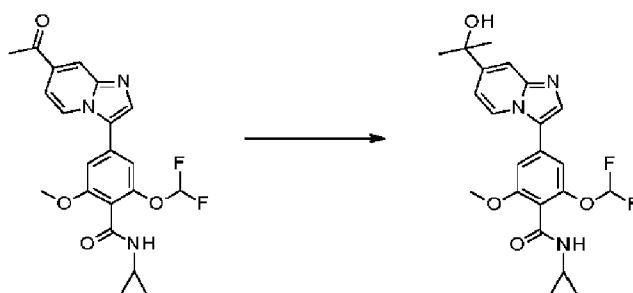
[0436]



[0437] A una solución de 1-imidazo[1,2-a]piridina-7-iletanona (N.º CAS 1036991-50-0; 500 mg, 3,12 mmol, 1 equiv.) en THF seco (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (1 M en THF, N.º CAS 75-16-1; 9,4 ml, 9,37 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 57**

[0438]



[0439] A una solución de cetona **Int 76** (30 mg, 0,071 mmol, 1 equiv.) en THF seco (2 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (3 M en Et₂O, N.º CAS 75-16-1; 119 µl, 0,36 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió la misma cantidad de bromuro de metil magnesio. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto deseado.

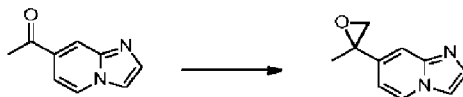
1.2.31. Método N3: Síntesis de alcohol mediante epoxidación/secuencia de apertura de epóxido (N3i + N3ii)

1.2.31.1. N3i: epoxidación

[0440] A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (N.º CAS 2181-42-2; 2,5 equiv.) en THF seco a 0 °C en una atmósfera inerte o no se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió gota a gota una solución de derivado de cetona (1 equiv.) en una mezcla DMSO/THF (6/1). La solución de reacción se agitó a TA durante 15 min a 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío.

Síntesis ilustrativa del **Int 233**

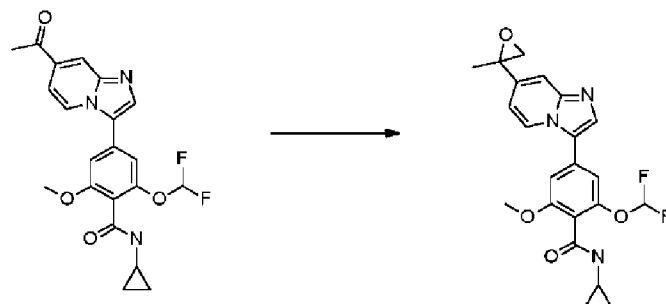
[0441]



[0442] A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (637 mg, 3,12 mmol, 2,5 equiv.) en THF seco (2 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 75 mg, 3,12 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió gota a gota una solución de 1-imidazo[1,2-a]piridina-7-iletanona (N.º CAS 1036991-50-0; 200 mg, 1,25 mmol, 1 equiv.) en una mezcla DMSO/THF (12 ml/4 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio de epóxido que se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis ilustrativa del **Int 234**

[0443]



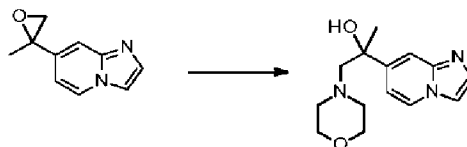
[0444] A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (123 mg, 0,60 mmol, 2,5 equiv.) en THF seco (0,4 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 24 mg, 0,60 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió gota a gota una solución de cetona **Int 76** (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en una mezcla DMSO/THF (2,3 ml/0,37 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio de epóxido que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

1.2.31.2. N3ii: apertura de epóxido

[0445] A una solución de intermedio de epóxido (1 equiv.) en EtOH, MeOH o DMF en una atmósfera inerte o no se añadió el nucleófilo (amina o MeONa en solución en MeOH) (0,8 equiv. a 2 equiv.). En caso de nucleófilo de amina, puede añadirse una base (EUN, AcONa o dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral, 0,85 equiv. a 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a entre 65 y 100 °C durante 1,5 a 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 147**

[0446]



[0447] A una solución del intermedio de epóxido preparado anteriormente **Int 233** (50 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) en EtOH (0,82 ml) se añadió morfolina (N.º CAS 110-91-8; 50 µl, 0,57 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 152**

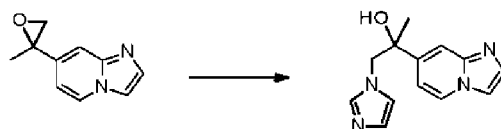
[0448]



[0449] A una solución del intermedio de epóxido preparado anteriormente **Int 233** (108 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1,5 ml) se añadió MeONa (0,5 M en solución de MeOH, N.º CAS 151-50-8; 1,36 ml, 0,68 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 151**

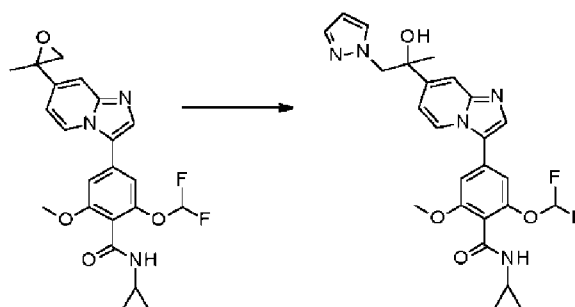
[0450]



[0451] A una solución del intermedio de epóxido preparado anteriormente **Int 233** (108 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.) en EtOH (1,5 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron imidazol (N.º CAS 288-32-8; 32,5 mg, 0,48 mmol, 0,8 equiv.) y acetato sódico (N.º CAS 127-09-3; 43 mg, 0,52 mmol, 0,85 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 192**

[0452]



[0453] A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 9 mg, 0,23 mmol, 2 equiv.) en DMF seca (0,25 ml) a 0 °C se añadió pirazol (N.º CAS 288-13-1; 16 mg, 0,23 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió una solución del epóxido descrito anteriormente **Int 234** (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.32. Método O: Ciclación de aminopiridina en imidazopiridina

[0454] A una solución de amina (1 equiv.) en EtOH se añadieron NaHCO₃ (N.º CAS 144-55-8; 3 equiv.) y cloroacetaldehído (50 % en agua, N.º CAS 107-20-0; 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 a 90 °C durante 1,5 h o 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o un cartucho Biotage® C18 de fase inversa.

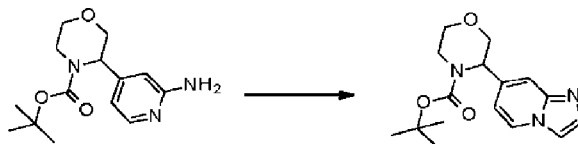
Tratamiento alternativo 1: el residuo en bruto se diluyó en DCM, se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Tratamiento alternativo 2: el residuo en bruto se diluyó en EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Tratamiento alternativo 3: la mezcla de reacción se purificó en un cartucho en un cartucho Biotage® Isolute® SCX (eluyendo con DCM, MeOH, después una solución 1 N de NH₃ en MeOH). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 158**

[0455]



[0456] A una solución de la amina **Int 159** (68 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en EtOH (1 ml) se añadieron NaHCO₃ (62 mg, 0,73 mmol, 3 equiv.) y cloroacetaldehído (50 % en agua, 57 µl, 0,36 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó en un cartucho Biotage® C18 de fase inversa (eluyendo con agua/ACN/NH₃ 1 % en MeOH de 98/2/1 a 50/50/1) para proporcionar el intermedio deseado.

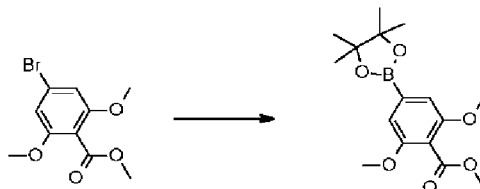
1.2.33. Método P1: Borilación a partir de bromuro

[0457] A una solución de bromuro (1 equiv.) en dioxano en una atmósfera inerte se añadieron acetato potásico (N.º CAS 127-08-2; 3 equiv.) y B₂pin₂ (N.º CAS 73183-34-3; 1,5 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se calentó a 110 °C antes de añadir aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (N.º CAS 95464-05-4; 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C

durante 1 h, se concentró, se diluyó en DCM y se filtró sobre Dicalite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del **Int 20**

[0458]



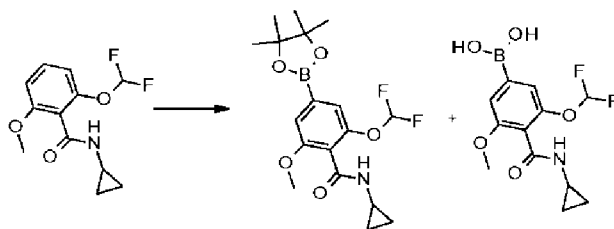
[0459] A una solución de bromuro **Int 21** (8,55 g, 30 mmol, 1 equiv.) en dioxano (80 ml) en una atmósfera inerte se añadieron acetato potásico (8,9 g, 90 mmol, 3 equiv.) y B₂pin₂ (11,4 g, 45 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se calentó a 110 °C antes de añadir aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (2,45 g, 3,0 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h, se concentró, se diluyó en DCM y se filtró sobre Dicalite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 70/30) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.34. Método P2: Borilación de activación de C-H

[0460] A una solución desgasificada de compuesto de heteroarilo (1 equiv.) y B₂pin₂ (N.º CAS 73183-34-3; 3 equiv.) en THF en una atmósfera inerte se añadieron [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (N.º CAS 12148-71-9; 0,05 equiv.) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (N.º CAS 72914-19-3; 0,04 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h después a TA durante 18 h. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el éster borónico deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 7**

[0461]



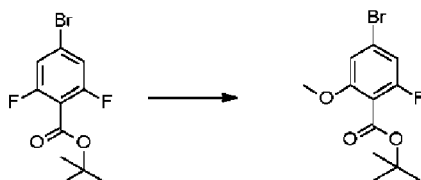
[0462] En una atmósfera inerte, se disolvieron *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida **Int 6** (2,80 g, 10,89 mmol, 1 equiv.), B₂pin₂ (8,30 g, 32,68 mmol, 3 equiv.), [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (360 mg, 0,54 mmol, 0,05 equiv.) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (120 mg, 0,45 mmol, 0,04 equiv.) en THF desgasificado (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h después a TA durante 18 h. La solución se concentró, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 30/70) para proporcionar el producto deseado en mezcla con el ácido borónico correspondiente.

1.2.35. Método O: Desplazamiento de flúor con un alcóxido en un benzoato o benzamida trisustituída

[0463] A una solución de derivado de flúor (1 equiv.) en THF o DMF o NMP se añadió gota a gota MeONa (25 % en MeOH o MeONa sólido, N.º CAS 124-41-4; 1,2 equiv. a 4 equiv.) o EtONa (25 % en EtOH, N.º CAS 141-52-6; 1,2 equiv.) y la suspensión se agitó durante 1,5 a 20 h. Puede añadirse más cantidad de solución de alcóxido (0 a 4,8 equiv.) para impulsar aún más la conversión. La reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. Si se forma un precipitado en la capa acuosa, este se filtra, se lava con agua y se seca para proporcionar el producto esperado. Si no se produce precipitación, la fase acuosa se extrae con DCM o EtOAc, la capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 13**

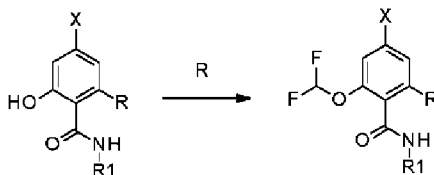
[0464]



[0465] A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de *tert*-butilo **Int 12** (19 g, 65 mmol, 1 equiv.) en THF (320 ml) se añadió en porciones MeONa (15 g, 260 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.36. Método R: Difluorometilación de un intermedio de fenol

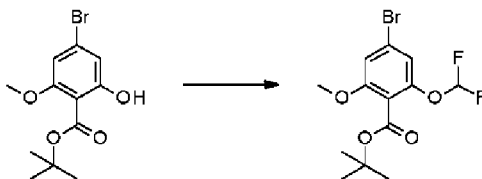
[0466]



[0467] A una solución de intermedio de fenol (1 equiv.) en ACN a -35 °C, -20 °C o 0 °C se añadió una solución fría de KOH (10 equiv.) en agua (agua/ACN, concentración final 1/1). Se añadió gota a gota (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (N.º CAS 65094-22-6; 1,4 a 3,1 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La reacción se sometió a tratamiento la final de la adición o se agitó durante 30 min a -20 °C o 0 °C. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se utilizó según estaba o se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto esperado.

Síntesis ilustrativa del **Int 15**

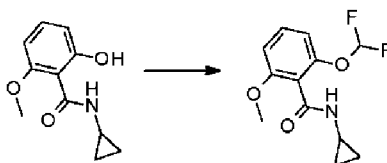
[0468]



[0469] A una solución de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de *tert*-butilo **Int 14** (19 g, 53,8 mmol, 0,65 equiv.) en ACN (100 ml) a -35 °C en una atmósfera de N₂ se añadió gota a gota durante 5 min una solución fría de KOH (46 g, 820 mmol, 10 equiv.) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a -35 °C durante 15 min y después se añadió gota a gota (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (30 ml, 160 mmol, 2 equiv.) manteniendo la temperatura a -35 °C durante 5 min. La mezcla se dejó calentar a TA durante 1,5 h, después se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermedio deseado.

Síntesis ilustrativa del **Int 6**

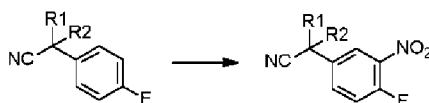
[0470]



[0471] En una atmósfera inerte, se disolvió *N*-ciclopropil-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida **Int 5** (2,80 g, 0,013 mmol, 1 equiv.) en ACN (20 ml) y se enfrió a -20 °C. Se añadió una solución de KOH (7,57 g, 0,13 mmol, 10 equiv.) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió lentamente (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (10,9 g, 0,04 mmol, 3,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 min, después a TA durante 30 min más. Se añadió agua y se realizaron tres extracciones con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.37. Método S: Nitración de cianuros de bencilo halogenados

[0472]



[0473] A derivado de 4-fluorobencenocetonitrilo puro (1 equiv.) a 0 °C se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (exceso). La mezcla se agitó 30 min a 0 °C hasta su total terminación. La mezcla de reacción se vertió en hielo y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron o se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporciona el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del Int 38

[0474]



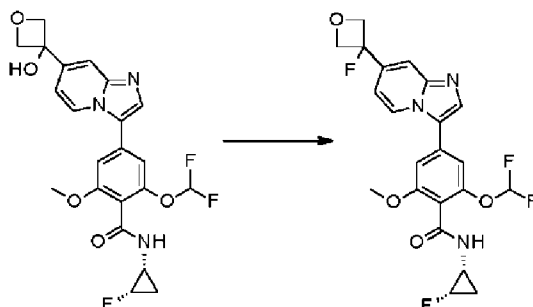
[0475] En un matraz de fondo redondo que contenía **Int 37** (1,18 g, 7,23 mmol, 1 equiv.) a 0 °C se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (5 ml). La mezcla se agitó 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron o se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para proporcionar el intermedio deseado.

1.2.38. Método T: Fluoración

[0476] A una solución del alcohol (1 equiv.) en DCM a -78 °C o TA se añadió DAST (N.º CAS 38078-09-0; 1,41,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 a 18 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl o Na₂CO₃ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del Comp. 224

[0477]



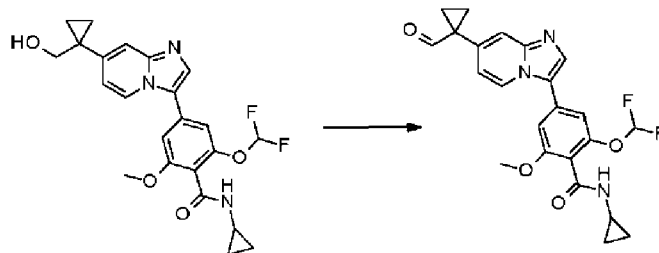
[0478] A una solución del **Comp. 223** (74 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,9 ml) se añadió DAST (32 µl, 0,24 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.39. Método U: Oxidación de alcohol en aldehído

[0479] A una solución del alcohol (1 equiv.) en DCM a 0 °C en una atmósfera inerte se añadió peryodinano de Dess-Martin (N.º CAS 87413-09-0; 1 a 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, después a TA durante 18 h, se inactivó con agua y una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa o se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del Int 123

[0480]



[0481] A una solución del **Comp. 115** (25 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se añadió peryodinano de Dess-Martin (24 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, después a TA durante 18 h, se inactivó con agua y una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el aldehído deseado.

1.2.40. Método V: Síntesis de amina mediante reordenamiento de Hofmann (secuencia Vi después Vii)

1.2.40.1. Vi: hidrólisis de nitrilo

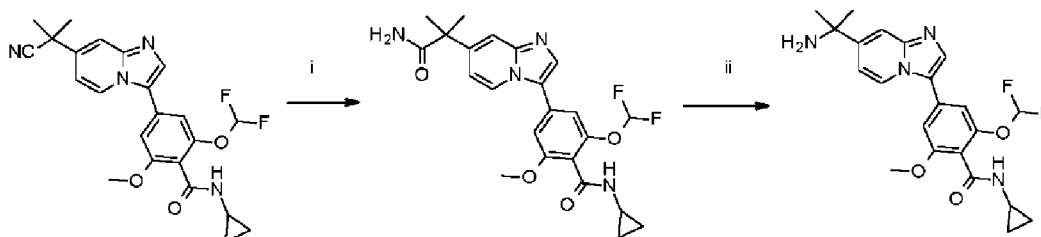
[0482] A una solución de nitrilo (1 equiv.) en una mezcla de EtOH y una solución sat. de K₂CO₃ (1/1) a 0 °C se añadió una solución ac. de H₂O₂ (solución al 30 % en peso en agua, N.º CAS 7722-84-1; exceso). La solución resultante se agitó a TA durante 5 a 13 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron o se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío.

1.2.40.2. Vii: reordenamiento

[0483] A una solución de la amida previa (1 equiv.) en una mezcla ACN/agua (1/2) a 0 °C se añadió PIFA (N.º CAS 2712-78-9; 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 a 18 h, después se inactivó con una solución sat. de Na₂CO₃ o agua o una solución 1 N de NaOH, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron al vacío y se utilizaron sin purificación adicional o se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del **Comp. 106**

[0484]



Etapa i: 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida

[0485] A una solución del **Comp. 19** (60 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de EtOH (2 ml) y una solución sat. de K₂CO₃ (2 ml) a 0 °C se añadió una solución ac. de H₂O₂ (solución al 30 % en peso en agua; 1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 5 h antes de añadir más cantidad de H₂O₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

Etapa ii: **Comp. 106**

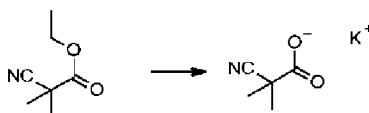
[0486] A una solución de la amida previa (1 equiv.) en una mezcla ACN/agua (1/2 ml) a 0 °C se añadió PIFA (64 mg, 0,15 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h, después se inactivó con una solución sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.41. Método W: Síntesis de sales de carboxilato potásico

[0487] A una solución de derivado de éster (1 equiv.) en una mezcla de EtOH y agua se añadió i-BuOK (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 a 3 h, después se concentró a presión reducida y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

Síntesis ilustrativa del Int 170

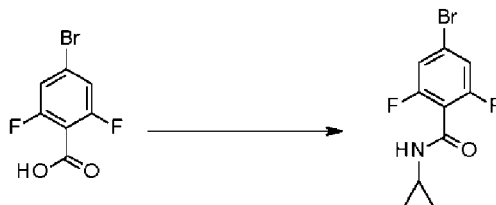
[0488]



[0489] A una solución de 2-ciano-2-metil-propanoato de etilo (N.º CAS 1572-98-1; 25 g, 177 mmol, 1 equiv.) en EtOH (354 ml) se añadieron agua (3,5 ml) y t-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 20 g, 177 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, después se concentró a presión reducida y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío durante 18 h para proporcionar el intermedio deseado.

Ejemplo 2. Preparación de los compuestos de la invención**2.1. Int 1**

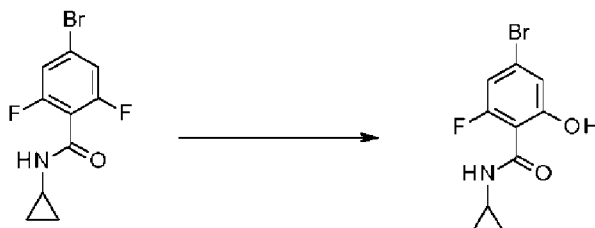
[0490]



[0491] En un reactor con camisa de 15 l se añadió ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (N.º CAS 183065-68-1; 900 g, 3,80 mol, 1 equiv.) a SOCl₂ (N.º CAS 7719-09-7; 1,4 l, 19,1 mol, 5 equiv.) en tolueno (2 V, 1,8 ml) en un flujo de N₂ a 20 °C (temperatura de la camisa). Después, la suspensión se calentó a 80 °C durante 17 h (temperatura de la camisa ajustada a 80 °C). La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se concentró (se utilizaron 200 ml de tolueno la lavar el reactor). Se añadió tolueno (1 V, 900 ml) al residuo y la solución se concentró. El residuo líquido (940 g) se disolvió en DCM (5 V, 4,5 l) en una atmósfera de N₂ y se colocó en el reactor de 15 l. La mezcla de reacción se enfrió a 13 °C (temperatura de la camisa: 5 °C) y se añadió una mezcla de Et₃N (582 ml, 4,18 mol, 1,1 equiv.) y ciclopropilamina (276 ml, 4,0 mol, 1,1 equiv.) durante 1,3 h manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C (temperatura de la camisa ajustada a 5 °C durante la adición). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 20 °C durante 14 h. Se añadió agua (2,2 V, 2 l) a la suspensión. La solución bifásica se agitó (200 rpm) durante 15 min. Después, la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % (1,1 V, 1 l) y una solución al 20 % de NaCl (1,1 V, 1 l). Después, la capa de DCM se recogió y se puso en un reactor de 15 l. Se realizó un intercambio de disolventes en el reactor de 15 l: a la capa de DCM se le añadió 1 l de heptano. La mezcla se calentó progresivamente con la temperatura de la camisa ajustada a 65 °C y el DCM se retiró entre 43 °C y 50 °C. Después de retirar 2 l de DCM, se añadió 1 l de heptano. Después de retirar un total de 4 l de disolvente, se añadió 1 l de heptano y la mezcla se enfrió a 20 °C en 20 min. Finalmente, se añadió 1 l de heptano (se añadieron un total de 4 l de heptano) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 45 min. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 1,5 l de heptano. El sólido se secó a 50 °C al vacío durante una noche para proporcionar el intermedio deseado.

2.2. Int 2

[0492]

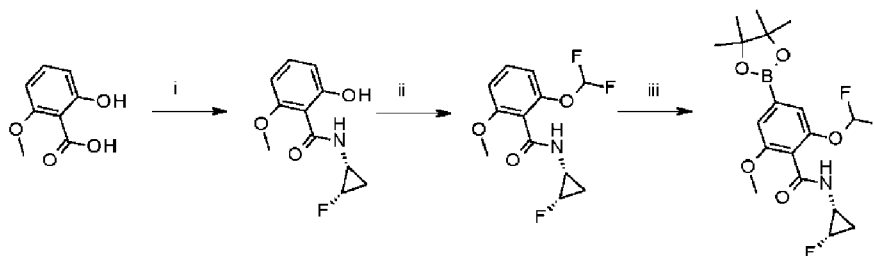


[0493] En un reactor con camisa de 15 l, se añadió en una porción una solución 4 N de NaOH (2,1 l, 8,6 mol, 2,5 equiv.) a una solución del Int 1 (952 g, 3,45 mol, 1 equiv.) en DMSO (2 V, 1,9 l). La suspensión se calentó a 90 °C (temperatura

de la camisa de 50 °C a 90 °C durante 20 min, después se mantuvo a 90 °C durante 2 h). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C (temperatura de la camisa de 90 °C a 5 °C durante 45 min) y se añadió HCl 2 N (2,7 l, 5,4 mol, 0,63 equiv./NaOH) hasta que se alcanzó pH 3. La temperatura se mantuvo por debajo de 30 °C durante la adición de HCl (adición durante 20 min y temperatura de la camisa ajustada a 5 °C). La suspensión se agitó a 200 rpm durante 2 h mientras la temperatura disminuía a 20 °C (temperatura de la camisa ajustada a 5 °C). Después, se filtró la suspensión. La torta húmeda se lavó con agua (dos veces con 2 l, 2x2 V) y el sólido se secó en un embudo sinterizado durante una noche. El sólido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 3 días para proporcionar el intermedio deseado.

2.3. Int 8

[0494]



2.3.1. Etapa i: N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida

[0495] A una solución de ácido 2-hidroxi-6-metoxi-benzoico (N.º CAS 3147-64-6; 50 g, 297 mmol, 1 equiv.) en DCM (300 ml) se añadió en porciones 1,1'-carbonyldiimidazol (N.º CAS 530-62-1; 49 g, 297 mmol, 1 equiv.) provocando la liberación de CO₂. Después, se añadieron 4-metilbencenosulfonato de (1R,2S)-2-fluorociclopropanamina (N.º CAS 143062-84-4; 80 g, 312 mmol, 1,05 equiv.) y Et₃N (50 ml, 359 mmol, 1,21 equiv.) a la mezcla. La solución resultante se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadió agua y el pH se ajustó a 2 utilizando una solución 12 N de HCl (60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución sat. de NaHCO₃ y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermedio deseado.

2.3.2. Etapa ii: 2-(difluorometoxi)-N-[(1R, 2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida

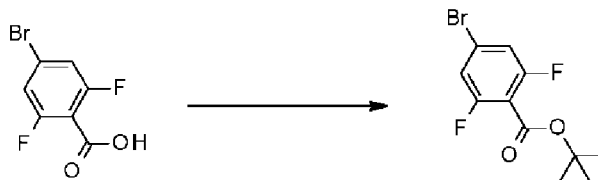
[0496] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una sonda de temperatura y un embudo, que contenía una solución de la N-[(1R, 2S)-2-fluorociclopropil]-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida preparada anteriormente (29 g, 130 mmol, 1 equiv.) en una mezcla ACN/agua (146 ml/146 ml) a 5 °C se añadió hidróxido potásico (73 g, 1298 mmol, 10 equiv.) durante 1 h. Después, se añadió gota a gota dietilfosfonato de bromodifluorometilo neto (N.º CAS 65094-22-6; 46 ml, 260 mmol, 2 equiv.) durante 40 min mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 12 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 40 min. Después, la solución de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió de nuevo en MTBE (80 ml). La suspensión se filtró, el sólido se lavó con MTBE (20 ml) y se secó para proporcionar el intermedio deseado.

2.3.3. Etapa iii: Int 8

[0497] A una solución de la 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida preparada anteriormente (22 g, 76 mmol, 1 equiv.) en THF (217 ml) en una atmósfera inerte a TA se añadió B₂pin₂ (N.º CAS 73183-34-3; 25 g, 98 mmol, 1,3 equiv.), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (N.º CAS 72914-19-3; 829 mg, 3,0 mmol, 0,04 equiv.) y [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (N.º CAS 12148-71-9; 1 g, 1,5 mmol, 0,02 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 90/10). Las fracciones recogidas se concentraron y el sólido obtenido se disolvió después en una mezcla de DCM/heptano (100 ml/330 ml) y se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró, el sólido se lavó dos veces con heptano, se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

2.4. Int 12

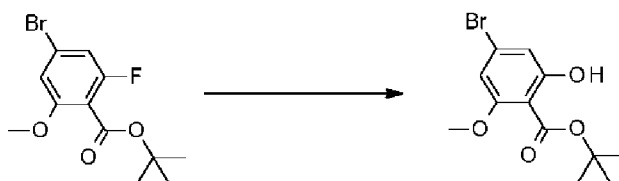
[0498]



[0499] A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico (N.º CAS 183065-68-1; 15 g, 63 mmol, 1 equiv.) en THF (210 ml) se añadieron *tert*-butanol (31 ml), dicarbonato de di-*tert*-butilo (N.º CAS 183065-68-1; 28 g, 130 mmol, 2 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (N.º CAS 1122-58-3; 1,6 g, 13 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadió imidazol (N.º CAS 288-32-4; 5,7 g, 82 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con una solución 1 N de HCl, una solución 0,2 M de NaH₂PO₄, agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado.

2.5. Int 14

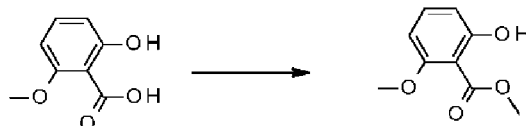
[0500]



[0501] A una solución de 2-(metilsulfonyl)etanol (N.º CAS 15205-66-0; 16 g, 120 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite, N.º CAS 7646-69-7; 9 g, 230 mmol, 2,7 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzoato de *tert*-butilo Int 13 (25 g, 82 mmol, 1 equiv.) en DMF (60 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó mediante la adición de una solución 2 N de HCl (170 ml, 4,0 equiv.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el intermedio deseado.

2.6. Int 17

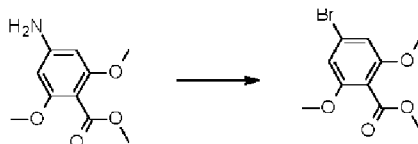
[0502]



[0503] A una solución de ácido (N.º CAS 3147-64-6; 5,56 g, 33 mmol, 1 equiv.) en MeOH (60 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (N.º CAS 7664-93-9; 3,5 ml, 66 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 18 h. Después, se añadió cloruro de tionilo (N.º CAS 7719-09-7; 1 ml, 13,2 mmol, 0,4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 72 h. La solución se concentró al vacío, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 93/7) para proporcionar el intermedio deseado.

2.7. Int 21

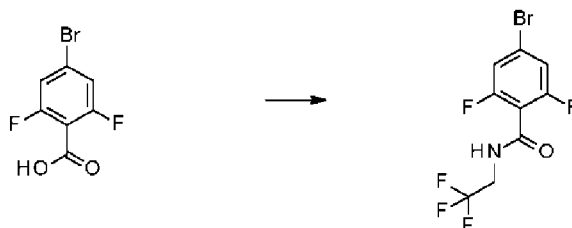
[0504]



[0505] A una solución de 4-amino-2,6-dimetoxibenzoato de metilo (N.º CAS 3956-34-1; 8 g, 38 mmol, 1 equiv.) en ACN (160 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente H₂SO₄ (8 ml, 151 mmol, 4 equiv.) en agua (17 ml). Después, se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (N.º CAS 7632-00-0; 2,7 g, 39 mmol, 1,02 equiv.) en agua (16 ml). Se formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se introdujo en porciones CuBr (N.º CAS 7789-45-9; 20,4 g, 142 mmol, 3,75 equiv.). La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h, se filtró sobre celite. El sólido se lavó con DCM (300 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 98/2 a 70/30) para proporcionar el intermedio deseado.

2.8. Int 23

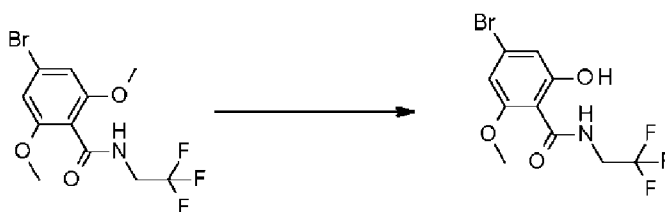
[0506]



[0507] Se añadió ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (N.º CAS 183065-68-1; 90,5 g, 381,9 mmol, 1 equiv.) a SOCl_2 (N.º CAS 7719-09-7; 181 ml, 6,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 6 h de reflujo, el calentamiento se detuvo y la mezcla de reacción se enfrió a TA y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (181 ml, 2 volúmenes) y se concentró para eliminar el cloruro de tionilo residual. El residuo líquido se diluyó con DCM (453 ml, 5 volúmenes). Se añadió clorhidrato de trifluoroetilamina (N.º CAS 373-88-6; 54,3 g, 401 mmol, 1,05 equiv.) a la mezcla de reacción en una atmósfera de N_2 y esta última se enfrió a 5 °C. Después, se añadió gota a gota EEN (117 ml, 840 mmol, 2,2 equiv.) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 27 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N_2 a TA durante 14 h. La suspensión se diluyó con DCM (1000 ml, 10 volúmenes). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml, 5 volúmenes) y una solución sat. de NaHCO_3 (500 ml, 5 volúmenes). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (100 g), se filtró, se concentró y se trituró con heptano (500 ml, 6 volúmenes). La suspensión se filtró y se lavó con heptano (500 ml, 6 volúmenes) y el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto deseado.

2.9. Int 25

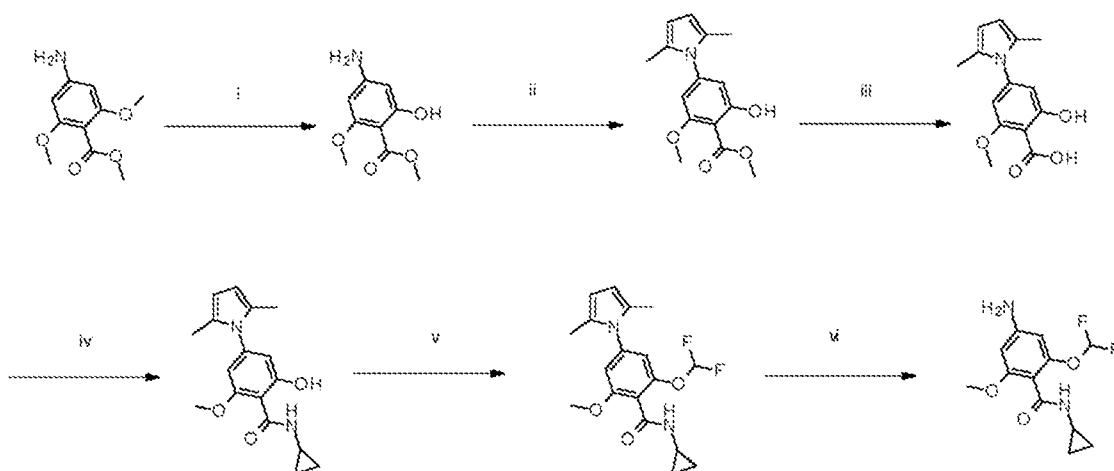
[0508]



[0509] A una solución del **Int 24** (700 mg, 2,05 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (28 ml) a 0 °C se añadió gota a gota BCE (1 M en DCM, N.º CAS 10294-34-5; 4,5 ml, 4,50 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se inactivó con una solución 0,1 N de HCl, HCl y hielo. La solución resultante se extrajo con DCM con varias gotas de MeOH. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

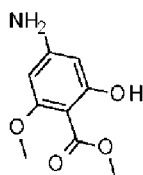
2.10. Int 28

[0510]



2.10.1. Etapa i: 4-amino-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo

[0511]

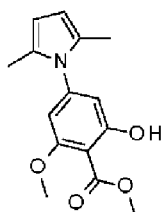


[0512] A una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (N.º CAS 3956-34-1; 8,75 g, 41 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (230 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió gota a gota BCl₃ (1 M en DCM, N.º CAS 10294-34-5; 91 ml, 91 mmol, 2,2 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 45 min y a TA durante 18 h. Se añadió HCl 2 N y hielo-agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

CLEM: PM (calc.): 197,1; m/z PM (obs.): 198,2 (M+H)

2.10.2. Etapa ii: 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo

[0513]

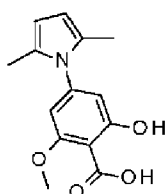


[0514] A una solución de 4-amino-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo (4,72 g, 24 mmol, 1 equiv.) en AcOH (100 ml) se añadió 2,5-hexanodiona (N.º CAS 110-13-4; 5,62 ml, 48 mmol, 2 equiv.) y se agitó a 110 °C durante 15 min después a TA durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 50/50) para proporcionar el intermedio deseado.

CLEM: PM (calc.): 275,3; m/z PM (obs.): 276,3 (M+H)

2.10.3. Etapa iii: ácido 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoico

[0515]

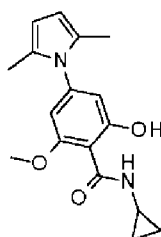


[0516] A una solución del 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo preparado anteriormente (6,10 g, 22 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió una solución de NaOH 2 N (133 ml, 266 mmol, 12 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h, se concentró al vacío, después la capa acuosa se acidificó con HCl 2 N (140 ml) y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

CLEM: PM (calc.): 261,2; m/z PM (obs.): 262,2 (M+H)

2.10.4. Etapa iv: N-ciclopropil-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida

[0517]

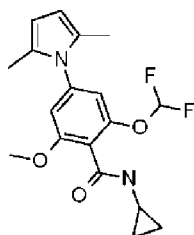


[0518] A una solución agitada del ácido 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxibenzoico preparado anteriormente (10 g, 38,3 mmol, 1 equiv.) y HATU (N.º CAS 14893-10-1; 16,01 g, 42,1 mmol, 1,1 equiv.) en DMF anhidra (200 ml) se

añadió DIPEA (13,3 ml, 76,5 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y se añadió ciclopropilamina (N.º CAS 765-130-0; 3,2 ml, 45,9 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h, se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto deseado. CLEM: PM (calc.): 300,3; m/z PM (obs.): 301,3 (M+H)

2.10.5. Etapa v: *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-6-metoxi-benzamida

[0519]

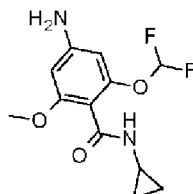


[0520] A una solución agitada de *N*-ciclopropil-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida (6,3 g, 21,1 mmol, 1 equiv.) en ACN (100 ml) a -10 °C se añadió gota a gota KOH (23,6 g, 421 mmol, 20 equiv.) en H₂O (100 ml). La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 25 min y se añadió gota a gota (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (7,49 ml, 44,14 mmol, 2 equiv.) en ACN (15 ml). La mezcla se inactivó con hielo/H₂O y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

CLEM: PM (calc.): 350,3; m/z PM (obs.): 351,5 (M+H)

2.10.6. Etapa vi: Int 28

[0521]



[0522] A una solución agitada de *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-6-metoxi-benzamida (6,8 g, 19,3 mmol, 1 equiv.) en EtOH (100 ml) a TA se añadió clorhidrato de hidroxilamina (N.º CAS 5470-11-1; 13,4 g, 193 mmol, 10 equiv.) en H₂O (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 18 h. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (5 equiv.) y Et₃N (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 3,5 h. Se concentró EtOH al vacío. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 9 con una solución 2 N de NaOH y la solución resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío. El sólido se trituró con Et₂O y se filtró para proporcionar el intermedio deseado.

2.11. Int 37

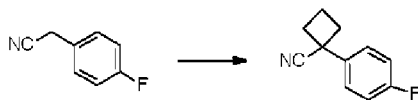
[0523]



[0524] A una solución de 4-fluorobencenoacetronitrilo (N.º CAS 459-22-3, 1 g, 7,4 mmol, 1 equiv.) en THF a 0 °C se añadió yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4, 1,38 ml, 22,2 mmol, 3,0 equiv.), seguido de la adición en porciones de t-BuOK durante 10 min (N.º CAS 865-47-4, 2,49 g, 22,2 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h hasta su total terminación. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado.

2.12. Int 39

[0525]



[0526] A una solución de KOH (N.º CAS 1310-58-3, 314 mg, 5,6 mmol, 2,8 equiv.) en DMSO (4 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-fluorobencenoacetonitrilo (N.º CAS 459-22-3, 270 mg, 2,0 mmol, 1 equiv.) y 1,3-dibromopropano (N.º CAS 109-64-8, 213 µl, 2,10 mmol, 1,05 equiv.) en Et₂O (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 2 h hasta su total terminación. La reacción se inactivó con agua (0,5 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermedio deseado.

2.13. Int 58

[0527]



[0528] A una solución del nitrilo **Int 62** (2,8 g, 17,8 mmol, 1 equiv.) en THF seco (50 ml) a -35 °C en una atmósfera inerte se añadieron t-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 5 g, 44,5 mmol, 2,5 equiv.), seguido de yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4; 3,1 ml, 44,5 mmol, 2,5 equiv.). Después, la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.14. Int 64

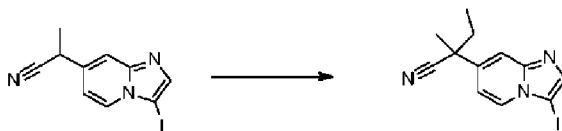
[0529]



[0530] A una solución del nitrilo **Int 62** (100 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) en THF seco (3 ml) en una atmósfera inerte se añadieron t-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 71 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.), seguido de yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4; 40 µl, 0,64 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.15. Int 65

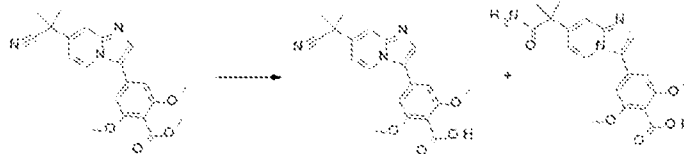
[0531]



[0532] A una solución del **Int 63** (20 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) en THF seco (2 ml) a 0 °C se añadió t-BuOK (N.º CAS 865-47-4, 17 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) y yodoetano (N.º CAS 75-03-6, 12 µl, 0,15 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min, después se inactivó con una solución ac. sat. de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron a sequedad para dar el intermedio deseado.

2.16. Int 66

[0533]



5

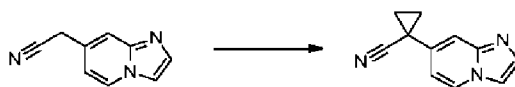
10 **[0534]** A una solución de derivado de éster metílico **Int 56** (609 mg, 1,60 mmol, 1 equiv.) en una mezcla MeOH/THF (1:1, 14 ml) se añadió una solución 2 N de NaOH (4,8 ml, 9,63 mmol, 6 equiv.). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 26 h, después se agitó a TA durante 18 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó hasta pH ácido con HCl 2 N, se añadió ACN y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se trituró en ACN, el sólido se filtró, se lavó con ACN, MeOH y DCM y se secó al vacío para proporcionar una mezcla de 2 compuestos ciano y amida primaria **Int 66**.

15

2.17. **Int 67**

20 **[0535]**

20



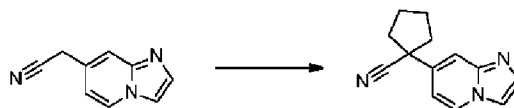
25 **[0536]** A una solución del nitrilo **Int 62** (200 mg, 1,27 mmol, 1 equiv.) en ACN seco (10 ml) a 0 °C se añadieron Cs₂CO₃ (N.º CAS 7646-69-7; 1,03 g, 3,18 mmol, 2,5 equiv.), seguido de 1,2-dibromoetano (N.º CAS 110-52-1; 241 µl, 2,80 mmol, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h después a 65-70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, una solución sat. de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 97,5/2,5) para proporcionar el intermedio deseado.

30

2.18. **Int 69**

35 **[0537]**

35



40

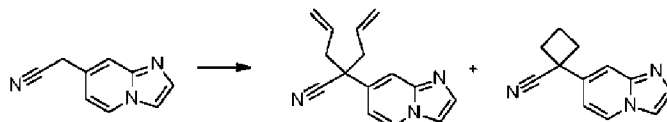
45 **[0538]** A una solución desgasificada del nitrilo **Int 62** (100 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (6 ml) en una atmósfera inerte a 0 °C se añadieron hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 76 mg, 1,91 mmol, 3 equiv.), seguido de 1,4-dibromobutano (N.º CAS 110-52-1; 91 µl, 0,76 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se inactivó con agua, una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98,5/1,5) para proporcionar el compuesto deseado.

45

2.19 **Int 71 e Int 73**

50 **[0539]**

50



55

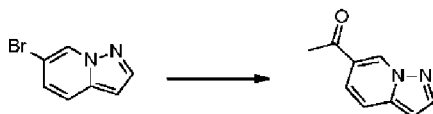
60 **[0540]** A una solución del **Int 62** (150 mg, 0,95 mmol, 1 equiv.) en THF seco (4 ml) a 0 °C se añadieron t-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 321 mg, 2,86 mmol, 3 equiv.), seguido de 1,3-dibromobutano (242 µl, 2,39 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h y a 70 °C durante 4 h, después se inactivó con una solución sat. de Na₂S₂O₄ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97,5/2,5) para proporcionar dos intermedios, **Int 71 e Int 73**.

65

2.20. **Int 75**

[0541]

5



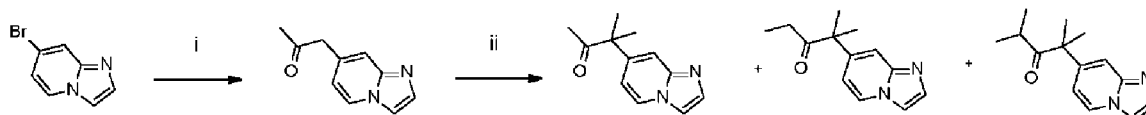
[0542] A una solución desgasificada de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (N.º CAS 1264193-11-4; 1 g, 5,07 mmol, 1 equiv.) en dioxano (34 ml) en una atmósfera inerte se añadieron tributil(1-etoxivinil)estano (N.º CAS 9767402-7; 2,2 g, 6,09 mmol, 1,2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (N.º CAS 14221-01-3; 587 mg, 0,51 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a TA y después se añadió una solución 2 N de HCl (5,2 ml, 10,1 mmol, 2 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 75/35) para proporcionar el compuesto deseado.

2.21. Int 80

2.21.1. Etapa i: 1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpropan-2-ona

[0543]

25



[0544] A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 808744-34-5; 1 g, 5,07 mmol, 1 equiv.) en dioxano seco en una atmósfera de N₂ se añadieron Cs₂CO₃ (N.º CAS 534-17-8; 3,3 g, 10,1 mmol, 2 equiv.), acetona (N.º CAS 67-64-1; 5,6 ml, 76,1 mmol, 15 equiv.) MorDalphos (N.º CAS 1237588-12-3; 94 mg, 0,20 mmol, 0,04 equiv.) y cloruro de bis[cinamil]paladio(II) (N.º CAS 12131-44-1-; 52 mg, 0,10 mmol, 0,02 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 h. Después se introdujeron más MorDalphos (47 mg, 0,10 mmol, 0,02 equiv.), cloruro de bis[cinamil]paladio(II) (N.º CAS 12131-44-1-; 26 mg, 0,05 mmol, 0,01 equiv.) y acetona (5,6 ml, 76,1 mmol, 15 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 18 h. Después de enfriar a TA, el precipitado formado se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 98/2) para proporcionar 1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpropan-2-ona.

2.21.2. Etapa ii: Int 80

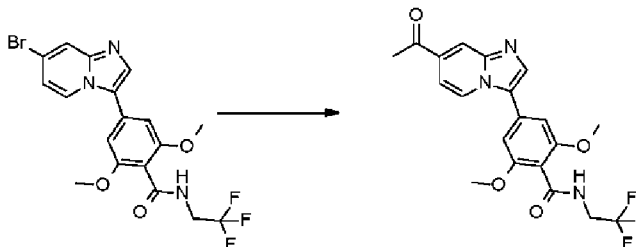
40

[0545] A una solución del intermedio de cetona preparado anteriormente (322 mg, 1,85 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió t-BuOK (N.º CAS 865-47-4, 622 mg, 5,54 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 0 °C, después se introdujo yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4, 345 µl, 5,54 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 20 min. La reacción se inactivó con una solución al 10 % de Na₂S₂O₃, se extrajo con DCM, se filtró a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 98/2) para proporcionar una mezcla de tres intermedios.

2.22. Int 81

[0546]

55



60

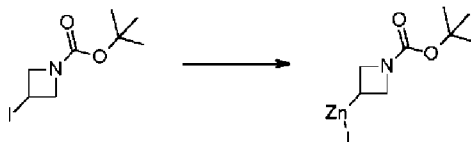
[0547] A una solución del bromuro Int 36 (40 mg, 0,087 mmol, 1 equiv.), n-butil vinil éter (N.º CAS 111-34-2; 56 µl, 0,44 mmol, 5 equiv.) y Et₃N (36 µl, 0,23 mmol, 3 equiv.) en DMF desgasificada (1 ml) se añadieron Pd(OAc)₂ (N.º CAS 3375-31-3; 0,8 mg, 0,003 mmol, 0,04 equiv.) y dppp (N.º CAS 6737-42-4; 1,5 mg, 0,004 mmol, 0,043 equiv.). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 18 h, después se introdujeron más Pd(OAc)₂ (0,6 mg, 0,003 mmol, 0,04 equiv.) y dppp (3,6 mg, 0,009 mmol, 0,1 equiv.), seguido de EtOH (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 h, después se enfrió a TA y se agitó durante 72 h. De nuevo, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,6 mg, 0,003 mmol, 0,03 equiv.), dppp (2 mg, 0,006 mmol, 0,06 equiv.) y n-butil vinil éter (5,6 µl, 0,44 mmol, 5 equiv.) y la solución se calentó a 100 °C durante

65

2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermedio deseado.

2.23. Int 83

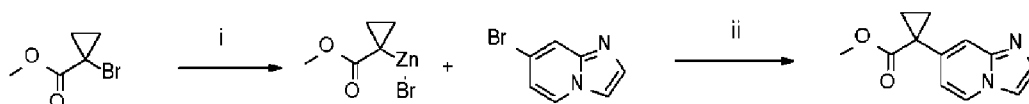
[0548]



[0549] A una suspensión de polvo de cinc (N.º CAS 7440-66-6; 248 mg, 3,81 mmol, 1,4 equiv.) en DMA (2 ml) se añadieron 1,2-dibromoetano (N.º CAS 106-93-4; 24 μl , 0,28 mmol, 0,1 equiv.) y trimetilsilano (N.º CAS 993-077; 35 μl , 0,28 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA se añadió 1-Boc-3-(yodo)azetidina (N.º CAS 254454-54-1; 790 mg, 2,79 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a 65 °C durante 1 h, después se enfrió a TA y se utilizó según estaba directamente en la siguiente etapa.

2.24. Int 100

[0550]



2.24.1. Etapa i: bromo-(1-metoxicarbonilciclopropil)cinc

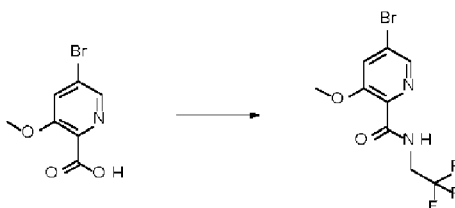
[0551] Se cargaron InCl_3 (N.º CAS 10025-82-8; 310 mg, 1,4 mmol, 0,05 equiv.) y polvo de cinc (N.º CAS 7440-66-6; 9,1 g, 140 mmol, 5 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se purgó con un barrido de argón durante 15 min, seguido de THF anhidro (40 ml). Se añadió bromo (N.º CAS 7726-95-6; 140 μl , 2,79 mmol, 0,1 equiv.) a TA en 3 porciones. La reacción se calentó a 55 °C con agitación vigorosa. El bloque calefactor se retiró y se añadió una solución de 1-bromociclopropanocarboxilato de metilo (N.º CAS 96999-01-8; 5 g, 27,9 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) a 55 °C durante un periodo de 2-3 min y se agitó durante 3,25 h a 55 °C, después la mezcla de reacción se enfrió a TA y se agitó durante 16 h. La solución resultante se ajustó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

2.24.2. Etapa ii: Int 100

[0552] A una solución de Q-Phos (N.º CAS 312959-24-3; 187 mg, 0,26 mmol, 0,04 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (N.º CAS 32005-36-0; 151 mg, 0,26 mmol, 0,04 equiv.) en THF anhidra (20 ml) se añadió 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 808744-34-5; 1,3 g, 6,60 mmol, 1 equiv.). Se añadió gota a gota una solución de bromo-(1-metoxicarbonilciclopropil)cinc recién preparada (0,43 M en THF, 21,5 ml, 9,24 mmol, 1,4 equiv.) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h, después se diluyó con DCM (150 ml) y se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl (30 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Después, el producto esperado se solubilizó en una mezcla DCM/MeOH y DCM se evaporó lentamente. El sólido se filtró, se lavó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

2.25. Int 109

[0553]

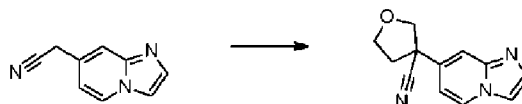


[0554] A una solución de ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico (N.º CAS 1142191-66-9, 500 mg, 2,15 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidra (8,3 ml) se añadieron DIPEA (563 μl , 3,23 mmol, 1,5 equiv.) y HATU (901 mg, 2,37 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se añadió clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetamina (N.º CAS 373-88-

6, 350 mg, 2,59 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con DCM y se formó un precipitado. El sólido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 10/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto deseado.

2.26. Int 111

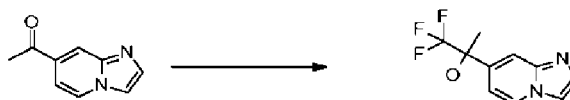
[0555]



[0556] A una solución del Int 62 (50 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) y 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (N.º CAS 1462-33-5, 31 µl, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de Et₂O/THF (1:1, 0,4 ml) a -20 °C se añadió una solución de NaH (suspensión al 60 % en aceite N.º CAS 7646-69-4; 38 mg, 0,95 mmol, 3 equiv.) en NMP (0,95 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta TA durante 18 h. Se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado.

2.27. Int 114

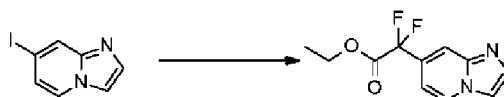
[0557]



[0558] A una solución de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-7-il)etanona (N.º CAS 1036991-50-0; 200 mg, 0,86 mmol, 1 equiv.) en THF (6 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (N.º CAS 81290-20-2; 265 µl, 1,29 mmol, 1,2 equiv.) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, N.º CAS 429-41-4; 9 µl, 0,009 mmol, 0,007 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (860 µl, 0,86 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

2.28. Int 116

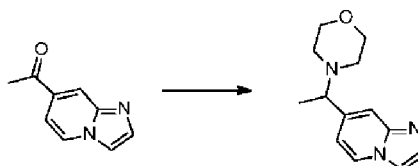
[0559]



[0560] A una solución de 7-yodoimidazo[1,2-a]piridina (N.º CAS 908269-30-7; 500 mg, 2,05 mmol, 1 equiv.) en DMSO desgasificado (10 ml) se añadió cobre (N.º CAS 7440-50-8; 470 mg, 7,37 mmol, 3,6 equiv.) y etil-2-bromo-2,2-difluoroacetato (N.º CAS 667-27-6; 447 µl, 3,48 mmol, 1,7 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado.

2.29. Int 122

[0561]

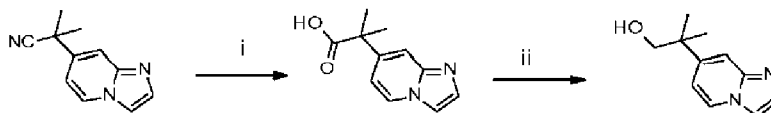


[0562] A una solución de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-7-il)etanona (N.º CAS 1036991-50-0; 30 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) en MeOH (0,7 ml) se añadieron morfolina (N.º CAS 110-91-8; 49 µl, 0,56 mmol, 3 equiv.), AcOH (32 µl, 0,56 mmol, 3 equiv.) y NaBH₃CN (N.º CAS 25895-60-7; 35 mg, 0,56 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 21 h, después se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se

pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

2.30. Int 124

[0563]



2.30.1. Etapa i: ácido 2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-propanoico

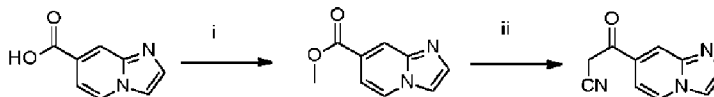
[0564] En un pequeño vial que contenía el **Int 58** (500 mg, 2,70 mmol, 1 equiv.) se añadió una solución concentrada de HCl (solución ac. al 37 %, N.º CAS 7647-01-0; 1,8 ml). El vial se cerró herméticamente, la solución resultante se agitó a 140 °C durante 18 h, después se filtró. El sólido se lavó con Et₂O y pentano para proporcionar el ácido deseado. El filtrado se concentró; el residuo se trituroó con pentano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar un segundo lote del ácido deseado.

2.30.2. Etapa ii: Int 124

[0565] A una solución del ácido preparado previamente (250 mg, 1,22 mmol, 1 equiv.) en THF seco (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en THF, N.º CAS 16853-85-3; 3,1 ml, 3,06 mmol, 2,5 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó sucesivamente con una solución 4 N de NaOH y EtOAc. La mezcla se agitó a TA durante 5 min, se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

2.31. Int 144

[0566]



2.31.1. Etapa i: imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo

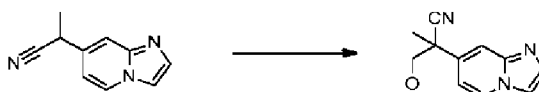
[0567] A una solución de ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (N.º CAS 648423-85-2; 1 g, 6,16 mmol, 1 equiv.) en MeOH (40 ml) se añadió ácido sulfúrico (N.º CAS 7664-93-9; 1 ml). La solución resultante se agitó a 75 °C durante 18 h, después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en EtOAc y agua, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

2.31.2. Etapa ii: Int 144

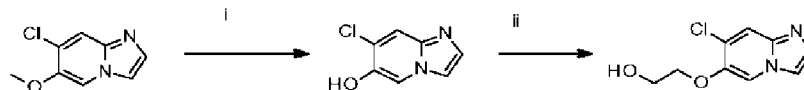
[0568] A una solución desgasificada del éster preparado anteriormente (1,15 g, 6,53 mmol, 1 equiv.) en tolueno seco (6 ml) en una atmósfera inerte se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 624 mg, 13,1 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, después se añadió gota a gota ACN (1,6 ml, 30,7 mmol, 4,7 equiv.). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 18 h, después se enfrió a 0 °C. El sólido formado se filtró, se diluyó en agua y se acidificó a un pH por debajo de 6 con una solución 2 N de HCl. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

2.32. Int 145

[0569]



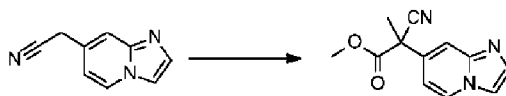
[0570] A una solución desgasificada del **Int 64** (85 mg, 0,50 mmol, 2 equiv.) en DMF seca (5 ml) en una atmósfera inerte se añadió paraformaldehído (N.º CAS 30525-89-4; 90 mg, 1,5 mmol, 6 equiv.), después NaH (suspensión al 60 % en aceite, N.º CAS 7646-69-7; 10 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después se concentró al vacío, se diluyó en agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. La capa acuosa se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para dar el compuesto deseado.

2.33. Int 155**[0571]****2.33.1. Etapa i: 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ol**

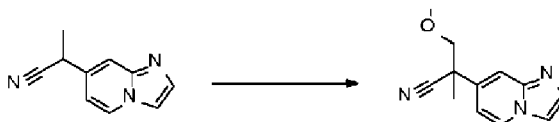
[0572] A una solución del **Int 135** (200 mg, 1,09 mmol, 1 equiv.) en DCM a -78°C se añadió tribromuro de boro (1 M en DCM, N.º CAS 10294-33-4; 5,5 ml, 5,47 mmol, 5 equiv.). La solución resultante se agitó a -30°C durante 30 min, 0°C durante 1 h, después a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con MeOH, se agitó durante 1 h, se concentró al vacío. El residuo se trituró en EtOAc, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

2.33.2. Etapa ii: Int 155

[0573] A una solución del intermedio preparado anteriormente (390 mg, 2,31 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadieron K_2CO_3 (N.º CAS 584-08-7; 798 mg, 5,8 mmol, 2,5 equiv.), cloruro de benciltriethylamonio (N.º CAS 5637-1; 52 mg, 0,23 mmol, 0,1 equiv.), seguido de la solución de óxido de etileno (2,5 M en THF, N.º CAS 75-21-8; 9,2 ml, 23,1 mmol, 10 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 70°C durante 3 h, después se añadió 2-yodoetanol (N.º CAS 624-76-0; 269 μl , 3,45 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (eluyendo con agua/ACN 98/2 a 70/30) para proporcionar el compuesto deseado.

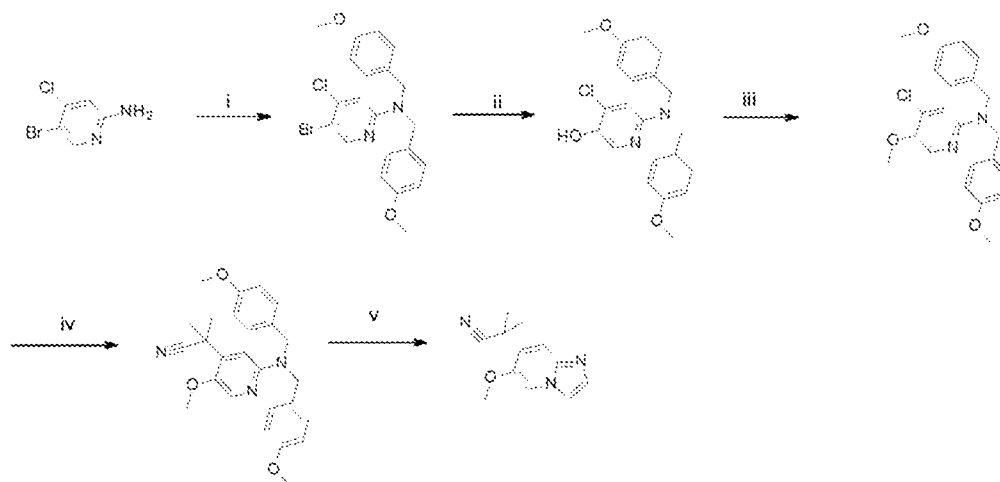
2.34. Int 157**[0574]**

[0575] A una solución desgasificada del **Int 62** (100 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) en carbonato de dimetilo (4 ml) en una atmósfera inerte se añadió acetato de 1-butil-3-metilimidazolío (N.º CAS 284049-75-8; 12 mg, 0,064 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 18 h, después se diluyó con EtOAc y una solución sat. de NH_4Cl . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para dar el compuesto deseado.

2.35. Int 161**[0576]**

[0577] A una solución del **Int 64** (300 mg, 1,75 mmol, 1 equiv.) en THF seco (2 ml) a -78°C se añadió gota a gota LDA (solución 2 M en THF, 1,05 ml, 2,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C , después se añadió clorometil metil éter (N.º CAS 107-30-2; 160 μl , 2,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA, se agitó durante 5 min a TA, después se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con DCM (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con a DCM/MeOH 90/10 a 70/30) para dar el compuesto deseado.

2.36. Int 164**[0578]**



2.36.1. Etapa i: 5-bromo-4-cloro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina-2-amina

[0579] A una solución de 5-bromo-4-cloro-piridina-2-amina (N.º CAS 942947-94-; 20 g, 93,5 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (200 ml) a 0 °C se añadió en porciones NaH (suspensión al 60 % en aceite, N.º CAS 7646-69-7; 9,72 g, 243 mmol, 2,6 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, se añadió gota a gota 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (N.º CAS 824-98-6; 28,8 ml, 206 mmol, 2,2 equiv.) y se continuó agitando durante 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (2,2 l)/Et₂O (500 ml)/EtOAc (500 ml). Las capas se separaron. La extracción se realizó dos veces con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), salmuera (600 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se fragmentó y se trituró con 2 x 300 ml de ciclohexano, se filtró y se secó para proporcionar el intermedio deseado.

2.36.2. Etapa ii: 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-cloro-piridina-3-ol

[0580] A una solución de 5-bromo-4-cloro-N, N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina-2-amina (10 g, 22,1 mmol, 1 equiv.) en THF seco (200 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (solución 2,5 M en hexanos (N.º CAS 109-72-8; 11,1 ml, 27,6 mmol, 1,25 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (N.º CAS 61676-62-8; 9,3 ml, 44,2 mmol, 2 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Después de agitar durante 45 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20 °C, manteniéndola en una mezcla de cloruro sódico/hielo. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (solución al 30 %, N.º CAS 7722-84-1; 9,0 ml, 88,4 mmol, 4 equiv.). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 45 min, después se inactivó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se basificó con 800 ml de una solución 1 M de NaOH, seguido de la adición de 14 g de NaOH. Después de agitar durante 30 min, la solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de Et₂O. El pH de la capa acuosa se ajustó después a 6 con una solución concentrada de HCl. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua, se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 10 h para proporcionar el intermedio deseado.

2.36.3. Etapa iii: 4-cloro-5-metoxi-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina-2-amina

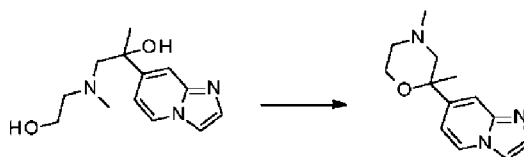
[0581] A una solución del intermedio preparado anteriormente (5,85 g, 13,4 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (47 ml) se añadió Cs₂CO₃ (N.º CAS 534-17-8; 6,54 g, 20,1 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión resultante se agitó durante 10 min a TA, después se añadió yodometano (N.º CAS 74-88-4; 2,3 g, 16,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1,5 h, se inactivó con 600 ml de una solución de agua/NaCl y se extrajo con 3 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de agua, 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 95/5) para proporcionar el intermedio deseado.

2.36.4. Etapa iv: 2-[2-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-5-metoxi-4-piridil]-2-metil- propanonitrilo

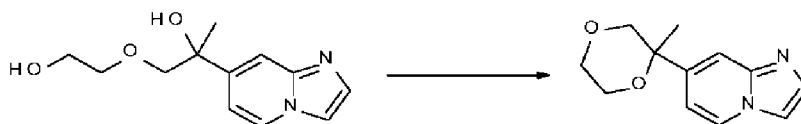
[0582] Una solución de 4-cloro-5-metoxi-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina-2-amina (3,43 g, 8,51 mmol, 1 equiv.), 2-metilpropanonitrilo (N.º CAS 78-82-0; 1,5 g, 21,3 mmol, 2,5 equiv.) y LiHMDS (solución 1,3 M en THF, 18,3 ml, 23,8 mmol, 2,8 equiv.) en THF seco (26 ml) se calentó en condiciones de microondas a 115 °C durante 12 min (la reacción se realizó en 3 tubos de microondas iguales). Las mezclas de reacción combinadas se vertieron en una mezcla de EtOAc (200 ml)/agua (300 ml). La capa orgánica se separó, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermedio deseado.

2.36.5. Etapa v: Int 164

[0583] A una solución agitada de 2-[2-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-5-metoxi-4-piridil]-2-metil-propanonitrilo (2,40 g, 5,51 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (96 ml) se añadió TFA (N.º CAS 76-05-1; 14,6 g, 127 mmol, 23 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (70 ml) y una solución sat. de NaHCO₃ (70 ml). La capa orgánica se separó y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El material en bruto se suspendió en EtOH seco (48 ml). Se añadió NaHCO₃ (N.º CAS 144-55-8; 1,2 g, 13,8 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C. Con agitación se añadió gota a gota 2-cloroacetaldehído (solución al 50 % en agua, N.º CAS 107-20-0; 1,3 ml, 9,91 mmol, 1,8 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, después se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (150 ml) y una solución sat. de NaHCO₃ (200 ml). La capa orgánica se separó; la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0 a 97/3) para proporcionar el intermedio deseado.

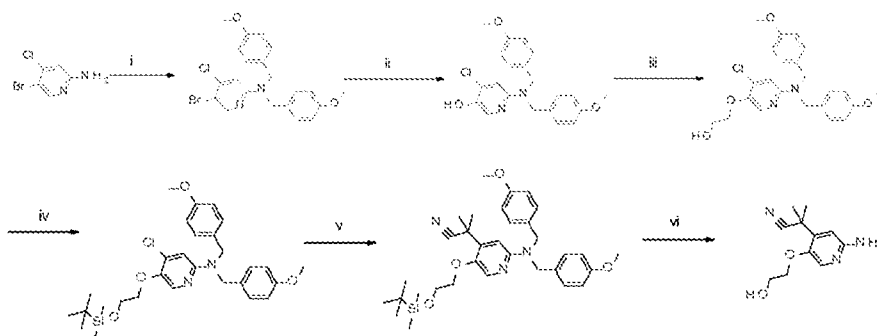
2.37. Int 172**[0584]**

[0585] A una solución del **Int 173** (50 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió trifetilfosfina (N.º CAS 603-35-0; 73 mg, 0,28 mmol, 1,4 equiv.). Después, se introdujo gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (N.º CAS 2446-83-5; 55 µl, 0,28 mmol, 1,4 equiv.) en DCM (1 ml) durante 40 min y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones correspondientes se concentraron al vacío, se diluyeron con una solución 1 N de HCl y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio deseado.

2.38. Int 183**[0586]**

[0587] A una solución de trifetilfosfina (N.º CAS 603-35-0; 168 mg, 0,64 mmol, 1,3 equiv.) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió DIAD (N.º CAS 2446-83-5; 127 µl, 0,64 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después se introdujo una solución del **Int 184** (117 mg, 0,50 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después se inactivó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con DCM. Las capas se separaron. La capa acuosa se basificó con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para dar el intermedio deseado.

2.39. Int 186**[0588]**



2.39.1. Etapa i: 5-bromo-4-cloro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina-2-amina

[0589] A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-piridinamina (N.º CAS 942947-94-6; 2 g, 9,64 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite, N.º CAS 7646-69-7; 1 g, 25,1 mmol, 2,6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C, después se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (N.º CAS 824-94-2, 2,6 ml, 19,3 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió más NaH (1 g, 25,1 mmol, 2,6 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con una mezcla 50/50 de Et₂O/EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para dar el intermedio deseado.

2.39.2. Etapa ii: 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-cloro-piridina-3-ol

[0590] A una solución del intermedio preparado anteriormente (1,5 g, 3,35 mmol, 1 equiv.) en THF (35 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos N.º CAS 109-72-8; 1,7 ml, 4,2 mmol, 1,25 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 min, después se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletoxi)-1,3,2-dioxaborolano (N.º CAS 61676-62-8; 2,6 ml, 19,3 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 45 min, después se calentó hasta -20 °C. A esta temperatura, se añadió H₂O₂ (N.º CAS 7722-84-1; 1,4 ml, 13,4 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró se concentró. El residuo se basificó con una solución 1 N de NaOH y se añadió NaOH (2 g). La solución se agitó durante 30 min a TA, se lavó con Et₂O (3 x 100 ml), después se acidificó a pH = 2 con una solución concentrada de HCl. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el intermedio deseado.

2.39.3. Etapa iii: 2-[[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-cloro-3-piridil]oxi]etanol

[0591] A una solución del intermedio preparado anteriormente (450 mg, 1,17 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (N.º CAS 534-17-8; 571 mg, 1,75 mmol, 1,5 equiv.), después yodo-etanol (N.º CAS 624-76-0; 114 µl, 1,46 mmol, 1,25 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con heptano/EtOAc 100/ a 50/50) para dar el intermedio deseado.

2.39.4. Etapa iv: 5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-cloro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridina- 2-amina

[0592] A una solución del intermedio preparado anteriormente (100 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (1 ml) se añadieron imidazol (N.º CAS 288-32-4; 39 mg, 0,56 mmol, 2,4 equiv.), DMAP (N.º CAS 1122-58-3; 3 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.) y TBDMSCI (N.º CAS 18162-48-6; 42 mg, 0,28 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas se separaron en un separador de fases. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para dar el intermedio deseado.

2.39.5. Etapa v: 2-[2-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4- piridil]-2-metil-propanonitrilo

[0593] A una solución del intermedio preparado anteriormente (198 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadieron isobutironitrilo (N.º CAS 78-82-0; 327 µl, 3,65 mmol, 10 equiv.) y LiHMDS (1 M en THF, N.º CAS 4039-32-1; 1,9 ml, 1,82 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min después a 120 °C durante 20 min. Se añadió más isobutironitrilo (5 equiv.) y la mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 30 min más. Se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas se separaron, la capa orgánica

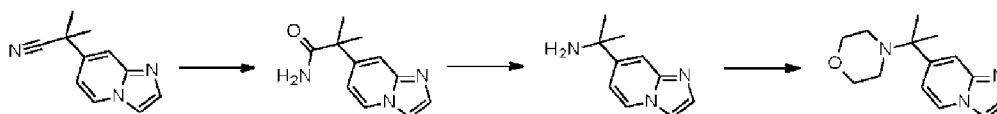
se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para proporcionar el intermedio deseado.

2.39.6. Etapa vi: Int 186

[0594] A una solución del intermedio preparado anteriormente (213 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en DCM (6 ml) se añadió TFA (N.º CAS 76-05-1, 655 µl, 8,5 mmol, 23 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se concentró, se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el intermedio deseado.

2.40. Int 189

[0595]



2.40.1. Etapa i: 2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-propanamida

[0596] A una solución del Int 58 (500 mg, 2,70 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de CH₃CN/H₂O (1:2, 12 ml) se añadió una solución sat. de K₂CO₃ (13 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ (30 % en agua, 8,3 ml, 81 mmol, 30 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Los materiales volátiles se concentraron al vacío. La capa acuosa se extrajo con DCM (dos veces), después EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar la amida.

2.40.2. Etapa ii: 2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpropan-2-amina

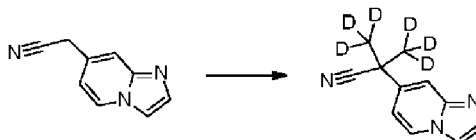
[0597] A una solución de la amida preparada anteriormente (499 mg, 2,45 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de CH₃CN/H₂O (1/2, 12 ml) se añadió PIFA (N.º CAS 2712-78-9; 1,2 g, 2,97 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc, después *i*-PrOH (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para dar la amina deseada.

2.40.3. Etapa iii: Int 189

[0598] A una solución de la amina preparada anteriormente (140 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite, N.º CAS 7646-69-7; 96 mg, 2,40 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió bis(2-bromoetil) éter (N.º CAS 5414-19-7; 150 µl, 1,20 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió EtOAc, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para dar el intermedio deseado.

2.41. Int 195

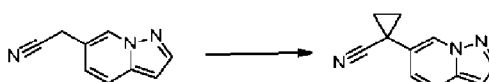
[0599]



[0600] A una solución del Int 62 (50 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en THF a -40 °C en una atmósfera de N₂ se añadió *t*-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 107 mg, 0,95 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después, se añadió CD₃I (N.º CAS 865-50-9; 59 µl, 145 mmol, 3,0 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 30 min a -40 °C, después 30 min a TA. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de Na₂S₂O₃ (10 %) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el intermedio deseado.

2.42. Int 206

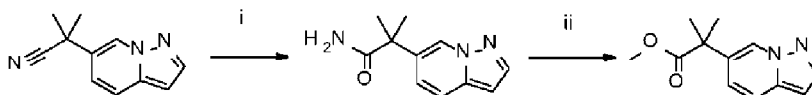
[0601]



[0602] A una solución de 2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilacetronitrilo **Int 207** (66 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en DMSO (1,65 ml) se añadieron triflato de difenilvinilsulfonio (N.º CAS 247129-88-0; 164 mg, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (N.º CAS 6674-22-2; 167 µl, 1,11 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para proporcionar el compuesto deseado.

2.43. Int 210

[0603]



2.43.1. Etapa i: 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanamida

[0604] A una solución de 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanonitrilo **Int 171** (300 mg, 1,62 mmol, 1 equiv.) en DMSO (8 ml) se añadieron carbonato potásico (N.º CAS 584-08-7; 45 mg, 0,32 mmol, 0,2 equiv.) y peróxido de hidrógeno (solución ac. 8,82 N, N.º CAS 7722-84-1; 0,367 ml, 3,24 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

2.43.2. Etapa ii: Int 210

[0605] A una solución del intermedio de amida preparado anteriormente, 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanamida (330 mg, 1,6 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5,4 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (N.º CAS 4637-24-5; 2,6 ml, 19 mmol, 12 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermedio deseado.

2.44. Int 216

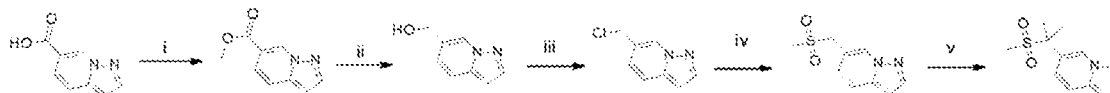
[0606]



[0607] A una solución de 2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilpropan-2-ol **Int 191** (30 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) en etilenglicol (0,35 M, 0,5 ml) se añadió ácido metano sulfónico (N.º CAS 75-75-2; 56 µl, 0,85 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 97/3) para proporcionar el intermedio deseado.

2.45. Int 220

[0608]



2.45.1. Etapa i: pirazolo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo

[0609] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas que contenía ácido pirazolo[1,5-a]piridina-6-carboxílico (N.º CAS 474432-61-6; 100 mg, 0,60 mmol, 1 equiv.) se añadió HCl en MeOH (1,25 M en MeOH, 4,8 ml, 6 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h, después se concentró. El residuo se trituró con pentano, se filtró y se secó al vacío.

2.45.2. Etapa ii: pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilmetanol

[0610] A una solución de pirazolo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo descrito previamente (250 mg, 1,3 mmol, 1 equiv.) en THF (12,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota LiAlH₄ (solución 1 M en THF, N.º CAS 16853-8532, 0 ml, 2,0 mmol,

1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se inactivó con agua, se filtró sobre celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

2.45.3. Etapa iii: 6-(clorometil)pirazolo[1,5-a]piridina

[0611] A una solución de pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilmetanol previamente preparado (173 mg, 1,13 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,8 ml) se añadió gota a gota 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (N.º CAS 26189-59-3; 173 mg, 0,171 ml, 1,24 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después a TA durante 1 h. La solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 60/40) para proporcionar el intermedio de cloruro.

2.45.4. Etapa iv: 6-(metilsulfonilmetil)pirazolo[1,5-a]piridina

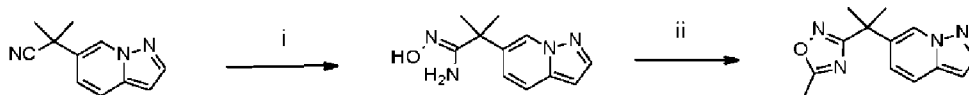
[0612] A una solución de la 6-(clorometil)pirazolo[1,5-a]piridina descrita previamente (117 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) en DMF (2,3 ml) se añadió metanosulfonato sódico (99 mg, 0,82 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermedio de sulfona.

2.45.5. Etapa v: Int 220

[0613] A una solución de la 6-(metilsulfonilmetil)pirazolo[1,5-a]piridina preparada previamente (105 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.) en DMF (2,8 ml) a 0 °C se añadieron yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4; 60 µl, 0,97 mmol, 2,02 equiv.) y *tert*-butóxido sódico (N.º CAS 865-48-5; 96 mg, 0,97 mmol, 2,02 equiv.). La solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 8 h. Se añadieron más yoduro de metilo (15 µl, 0,24 mmol, 0,5 equiv.) y *tert*-butóxido sódico (24 mg, 0,24 mmol, 0,5 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. De nuevo se añadieron yoduro de metilo (15 µl, 0,24 mmol, 0,5 equiv.) y *tert*-butóxido sódico (24 mg, 0,24 mmol, 0,5 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Después, se añadió DCM (10 ml), la solución resultante se lavó con una solución 2 N de HCl (20 ml) y agua (2*25 ml). La capa orgánica se filtró en un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el compuesto deseado.

2.46 Int 222

[0614]



2.46.1. Etapa i: N'-hidroxi-2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanamida

[0615] A una solución del Int 171 (200 mg, 1,08 mmol, 1 equiv.) en EtOH (0,7 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (N.º CAS 5470-11-1; 82 mg, 1,19 mmol, 1,1 equiv.), seguido de EUN (452 µl, 3,24 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. Se añadieron más clorhidrato de hidroxilamina y ELN y la mezcla se agitó a 95 °C durante 5 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100).

2.46.2. Etapa ii: Int 222

[0616] El intermedio preparado anteriormente se diluyó en anhídrido acético (N.º CAS 108-24-7; 1 ml) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

2.47. Int 224

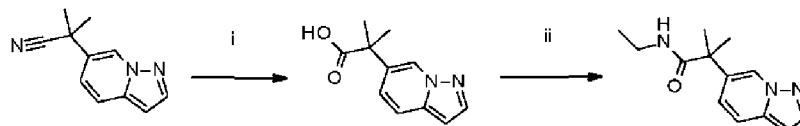
[0617]



[0618] A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 55 mg, 1,37 mmol, 1,2 equiv.) en THF (2 ml) se añadió N'-hidroxiacetimidamida (N.º CAS 22059-22-9; 107 mg, 1,37 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió una solución del 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanoato de éster metílico **Int 210** (250 mg, 1,14 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h, se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado que se utilizó sin purificación adicional.

2.48. **Int 226**

[0619]



2.48.1. **Etapla i: ácido 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanoico**

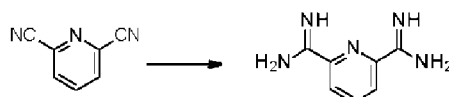
[0620] A una solución de 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanonitrilo **Int 171** (500 mg, 2,7 mmol, 1 equiv.) en EtOH (5 ml) se añadió NaOH (solución ac. 6 N, 4,5 ml, 27 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h, se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl al 37 % y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

2.48.2. **Etapla ii: Int 226**

[0621] A una solución del ácido preparado anteriormente (260 mg, 1,27 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de etilamina (N.º CAS 557-66-4; 56 mg, 1,91 mmol, 1,5 equiv.) en DCM se añadieron DIPEA (N.º CAS 7087-68-5; 0,888 ml, 5,1 mmol, 4 equiv.) y HATU (N.º CAS 148893-10-1; 593 mg, 1,53 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) para proporcionar el intermedio deseado.

2.49. **Int 230**

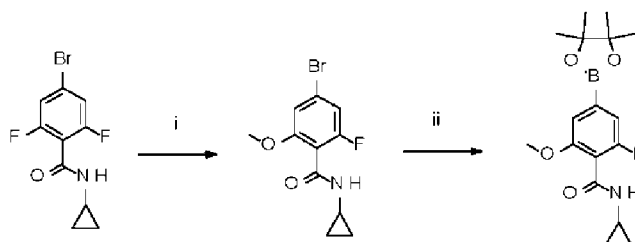
[0622]



[0623] A una solución de 2,6-dicianopiridina (N.º CAS 2893-33-6; 1 g, 0,77 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se añadió MeONa (83 mg, 1,54 mmol, 1,9 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 18 h, después se añadió NH₄Cl (N.º CAS 12125-02-9; 90 mg, 1,70 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se agitó a 75 °C durante 20 min. El precipitado formado se filtró, se lavó con Et₂O para proporcionar el intermedio deseado.

2.50. **Int 235**

[0624]



2.50.1. **Etapla i: 4-bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida**

[0625] A una solución del **Int 1** (4,0 g, 14 mmol, 1 equiv.) en THF (20 ml) se añadió MeONa (0,97 g, 17 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM (x3). Las capas

orgánicas combinadas se filtraron en un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar 4-bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida.

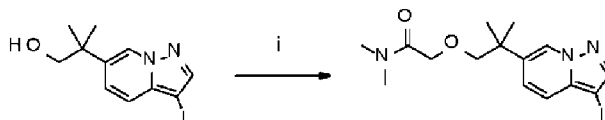
CLEM: PM (calc.): 288,1; m/z PM (obs.): 288,1-290,1 (M+H)

2.50.2. Etapa ii: Int 235

[0626] A una solución desgasificada de 4-bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida (500 mg, 1,74 mmol, 1 equiv.) en dioxano (9 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron B₂pin₂ (0,534 g, 2,08 mmol, 1,20 equiv.), acetato potásico (0,510 g, 5,21 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (N.º CAS 95464-05-4, 85 mg, 0,10 mmol, 0,06 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂·DCM (N.º CAS 9546405-4, 1 mg, 0,0012 mmol, 0,006 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite®, se lavó con EtOAc y se concentró. El material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado **Int 235**.

2.51. Int 236

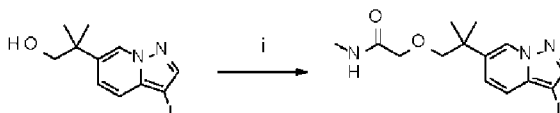
[0627]



[0628] A una solución del **Int 208** (0,12 g, 0,38 mmol, 1 equiv.) en una atmósfera de N₂ en THF a 0 °C se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite, 18 mg, 0,46 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se introdujo 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (N.º CAS 5468-77-9; 52 µl, 0,46 mmol, 1,2 equiv.). Después de 5 min de agitación a 0 °C, la mezcla resultante se calentó a TA y se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) proporcionó el **Int 236**.

2.52. Int 237

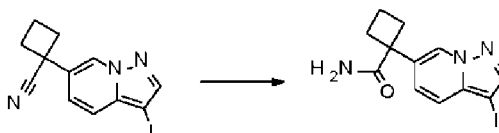
[0629]



[0630] A una solución del **Int 208** (0,12 g, 0,38 mmol, 1 equiv.) en una atmósfera de N₂ en THF a 0 °C se añadió NaH (suspensión al 60 % en paso en aceite, 18,2 mg, 0,46 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se introdujo 2-bromo-N-metilacetamida (N.º CAS 34680-81-4; 99 mg, 0,63 mmol, 1,7 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 36 h y a 75 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) proporcionó el **Int 237**.

2.53. Int 238

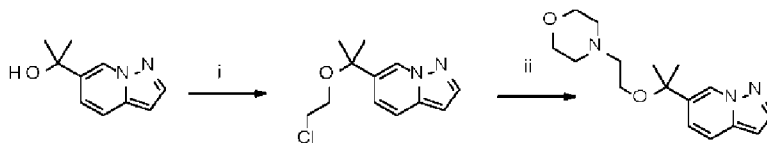
[0631]



[0632] A una solución del **Int 227** (710 mg, 2,2 mmol, 1 equiv.) en DMSO (8 ml) se añadieron carbonato potásico (60 mg, 0,43 mmol, 0,20 equiv.) y H₂O₂ (10,6 M en agua, 0,495 ml, 4,37 mmol, 2 equiv.). La mezcla de color blanco resultante se agitó a TA durante 18 h, después se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se filtró sobre un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 50/50 a 0/100) para proporcionar el **Int 238**.

2.54. Int 240

[0633]

**2.54.1. Etapa i: 6-[1-(2-cloroetoxi)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina**

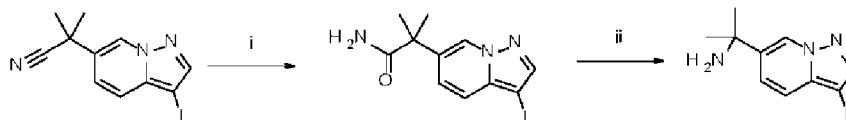
[0634] A 2-cloroetanol (N.º CAS 107-07-3; 0,5 ml) se añadió el **Int 191** (30 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y ácido metanosulfónico (N.º CAS 75-75-2; 90 µl, 1,36 mmol, 8 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-[1-(2-cloroetoxi)-1- metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina.

2.54.2. Etapa ii: Int 240

[0635] A 6-[1-(2-cloroetoxi)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina de la etapa i se añadió morfolina (N.º CAS 110-91-8, 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C. La solución se concentró al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el **Int 240**.

2.55. Int 241

[0636]

**2.55.1. Etapa i: 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida**

[0637] A una solución del **Int 169** (200 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) en EtOH (3,2 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió carbonato potásico (3,4 g, 28 mmol, 43 equiv.) en agua (3,1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y peróxido de hidrógeno (35 % en masa en agua; 2,2 ml, 19 mmol, 30 equiv.) se añadió mediante goteo rápido. La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2(3 -yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida en bruto.

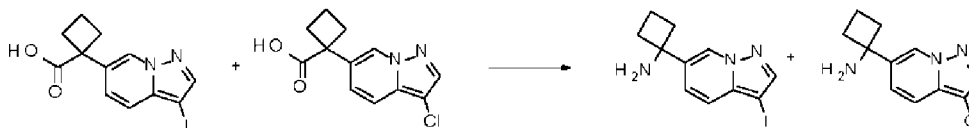
CLEM: PM (calc.): 301,1; m/z PM (obs.): 302,1 y 303,1 (M+H+2)

2.55.2. Etapa ii: Int 241

[0638] A una solución de 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida en bruto (etapa i) en ACN (1 ml) y agua (1,8 ml) se añadió PIFA (N.º CAS 2712-78-9; 0,31 g, 0,71 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió más PIFA (0,31 g, 0,71 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 25 h a TA. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para proporcionar el **Int 241**.

2.56. Int 242

[0639]

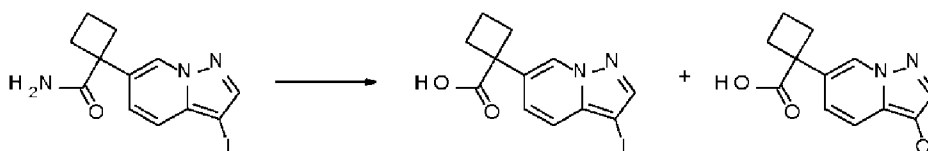


[0640] A una solución del **Int 243** (325 mg, 0,95 mmol, 1 equiv.) en dioxano (5 ml) en una atmósfera de argón se añadieron Et₃N (0,2 ml, 1,43 mmol, 1,5 equiv.) y fosforazidato de difenilo (N.º CAS 26386-88-9; 0,308 ml, 1,43 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración con un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo resultante se suspendió en HCl 2 N (5 ml) y se calentó a 60 °C durante 2 h. Después se añadió THF (5 ml) para obtener una solución transparente. La solución

resultante se calentó a 60 °C durante 18 h. Después, la solución se basificó a pH 7-8 con NaOH 2 N, después se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se retiró por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para proporcionar el **Int 242** en forma de una mezcla de 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanamina y 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanamina.

2.57. **Int 243**

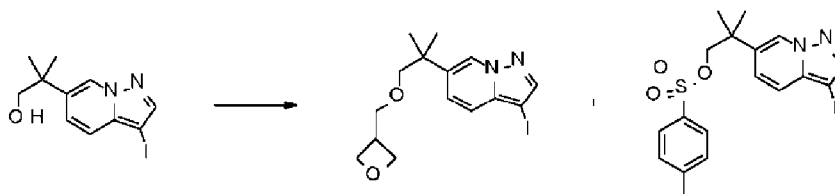
[0641]



[0642] A una solución del **Int 238** (510 mg, 1,5 mmol, 1 equiv.) en dioxano (4 ml) se añadió a una solución 2 N de HCl (4 ml, 8 mmol, 5,4 equiv.). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 8 h, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se retiraron por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 94/6) para proporcionar el **Int 243** en forma de una mezcla de ácido 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarboxílico y ácido 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarboxílico.

2.58. **Int 244 e Int 263**

[0643]



[0644] A una solución del **Int 208** (100 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se añadió en una porción NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 17 mg, 0,42 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió 3-(bromometil)oxetano (N.º CAS 1374014-30-8; 75 mg, 0,47 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió en una porción más NaH (17 mg, 0,42 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min. Después se añadió la misma cantidad de 3-(bromometil)oxetano (75 mg, 0,47 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, después se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para dar una mezcla de material de partida, **Int 208**, y el intermedio deseado **Int 244**.

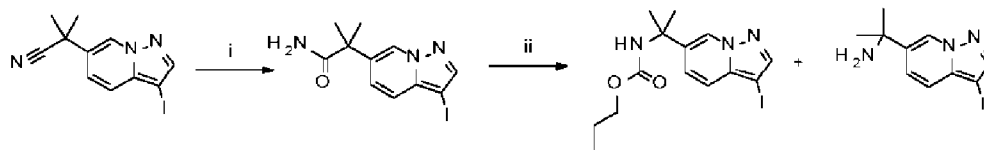
[0645] La mezcla del **Int 208** y el **Int 244** se disolvió en piridina (1,5 ml) y se añadieron 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,02 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (88 mg, 0,46 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h y después se inactivó a 0 °C con una solución 1 N de HCl, se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se retiraron por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentraron para dar una mezcla de los intermedios **Int 244**, **Int 263** y los intermedios desyodados correspondientes.

[0646] Esta mezcla de compuestos se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió *N*-yodosuccinimida (112, mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h, después se inactivó con una solución ac. al 10 % de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

[0647] El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 30/70) para dar los intermedios **Int 244** (segundo en eluirse) y el **Int 263** (primero en eluirse).

2.59. **Int 245**

[0648]



2.59.1. Etapa i: 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida

[0649] A una solución del **Int 169** (500 mg, 1,60 mmol, 1 equiv.) en EtOH (8 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió carbonato potásico (8,5 g, 69 mmol, 43 equiv.) en agua (7,7 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (35 % en agua; 5,5 ml, 48 mmol, 30 equiv.) mediante goteo rápido. La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida.

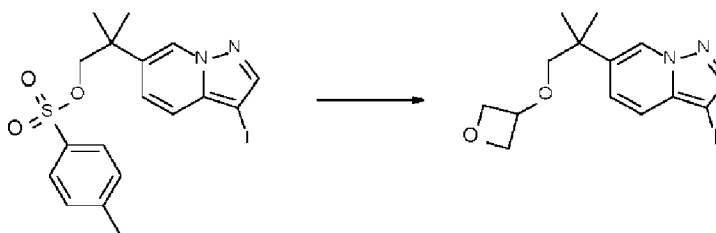
CLEM: PM (calc.): 401,2; m/z PM (obs.): 402,3 (M+H)

2.59.2. Etapa ii: **Int 245**

[0650] A una solución de la 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida preparada anteriormente (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en *n*-BuOH (0,675 ml) se añadió hipoclorito sódico (0,42 ml, 0,76 mmol, 2,5 equiv.) e hidróxido sódico (0,304 ml, 0,91 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 92/8) para dar el **Int 245** deseado como el segundo compuesto en eluirse.

2.60. **Int 246**

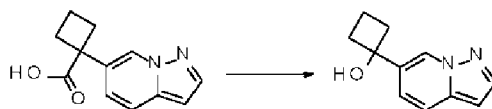
[0651]



[0652] A una solución del **Int 263** (120 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (333 mg, 1,02 mmol, 4 equiv.) y 3-hidroxioxetano (N.º CAS 7748-36-9; 23 mg, 0,31 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 72 h, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración con un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para dar el intermedio deseado, **Int 246**.

2.61. **Int 248**

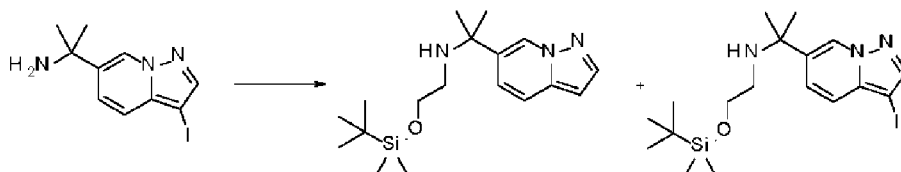
[0653]



[0654] A una solución del **Int 255** (100 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.) en THF (2,3 ml) y AcOH (0,6 ml) en una atmósfera de argón se añadió tetraacetato de plomo (N.º CAS 546-67-8; 260 mg, 0,55 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con NaOH (2 M en agua) (10 ml, 20 mmol, 43 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h. La solución de reacción se inactivó mediante una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para proporcionar el **Int 248**.

2.62. **Int 250**

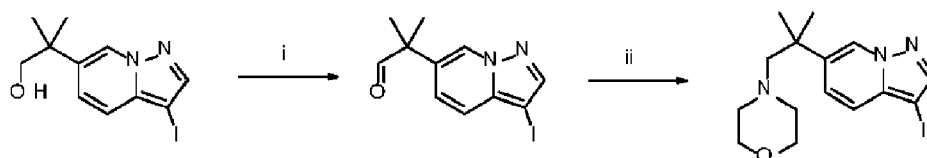
[0655]



[0656] A una solución del **Int 169** (30 mg, 0,098 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (N.º CAS 56553-60-7; 32 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) y AcOH (0,5 μl , 0,01 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, después se concentró en una atmósfera de N_2 y el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyendo con heptano/ EtOAc 100/0 a 70/30) para dar el intermedio deseado, **Int 250**, como segundo compuesto en eluirse y *N*-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-pirazolo[1,5-*a*]piridina-6-il]-propan-2-amina como el primer compuesto en eluirse.

2.63. **Int 251**

[0657]



2.63.1. **Etapla i: 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanal**

[0658] A una solución desgasificada del **Int 208** (0,100 g, 0,32 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (16 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (N.º CAS 87413-09-0; 0,163 g, 0,38 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/ EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanal.

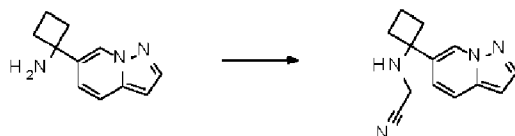
CLEM: PM (calc.): 314,1; m/z PM (obs.): 315,1 ($M+H$)

2.63.2. **Etapla ii: Int 251**

[0659] A una solución del 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanal preparado previamente (30 mg, 0,095 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0,47 ml) se añadieron morfolina (N.º CAS 110-91-8; 25 μl , 0,28 mmol, 3 equiv.) e isopropóxido de titanio (N.º CAS 546-68-9; 43 μl , 0,14 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (N.º CAS 56553-60-7; 62 mg, 0,28 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h, se inactivó con una solución sat. de NaHCO_3 , después se vertió en 10 ml de agua, se agitó durante 1 h a TA, se filtró a través de un lecho de Dicalite® y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron en un separador de fases y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/ MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el **Int 251**.

2.64. **Int 253**

[0660]

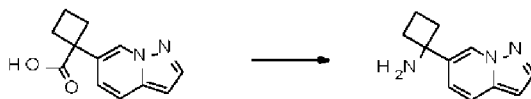


[0661] A una solución del **Int 254** (75 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) se añadieron a 0 °C carbonato potásico (140 mg, 1,0 mmol, 2,5 equiv.) y bromoacetnitrilo (N.º CAS 590-17-0; 0,084 ml, 1,21 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después a TA durante 18 h. Se añadió más bromoacetnitrilo (28 μl , 0,40 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h, después se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración mediante un filtro hidrófobo. Se añadió piperidina (N.º CAS 110-89-4; 0,237 ml, 2,4 mmol, 6,0 equiv.) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/ EtOAc 100/0 a 20/80) para proporcionar el **Int 253**.

2.65. **Int 254**

[0662]

5

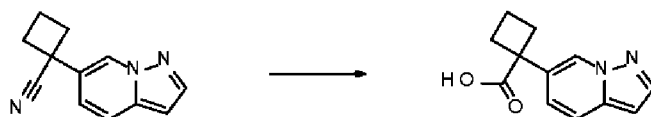


[0663] A una solución del **Int 255** (100 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.) en dioxano (2,5 ml) se añadieron Et₃N (0,10 ml, 0,72 mmol, 1,6 equiv.) y fosforazidato de difenilo (N.º CAS 26386-88-9; 0,15 ml, 0,70 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración con un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml) y se añadió una solución 2 N de HCl (2,5 ml). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 18 h, después se basificó a pH 7-8 con una solución 2 N de NaOH y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se retiraron por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para proporcionar el **Int 254**.

2.66. Int 255

[0664]

25



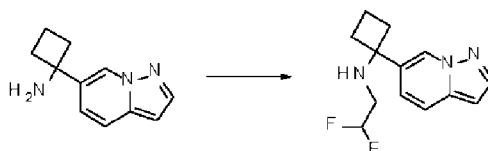
[0665] A una solución del **Int 229** (700 mg, 3,5 mmol, 1 equiv.) en dioxano (12 ml) se añadió una solución 1 N de NaOH (35 ml, 70 mmol, 20 equiv.). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a TA, la capa acuosa se separó, se lavó con EtOAc, se acidificó con una solución 2 N de HCl y finalmente se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se retiraron por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el **Int 255**.

2.67. Int 257

35

[0666]

40

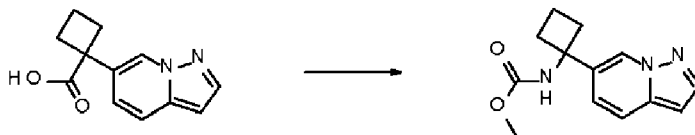


[0667] A una solución del **Int 254** (50 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en ACN (1,5 ml) se añadieron, a TA, DIPEA (N.º CAS 7087-68-5; 93 µl, 0,53 mmol, 2 equiv.) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (N.º CAS 7442722-8; 37 µl, 0,28 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 3 h, después se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración con un filtro hidrófobo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar el **Int 257**.

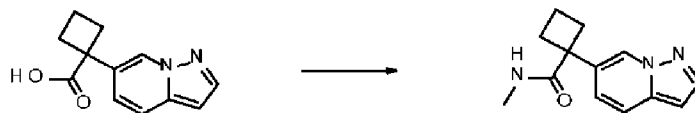
2.68. Int 259

[0668]

55



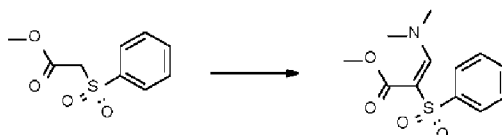
[0669] A una solución del **Int 255** (75 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en dioxano (2,0 ml) en una atmósfera de argón se añadieron Et₃N (0,073 ml, 0,52 mmol, 1,5 equiv.) y fosforazidato de difenilo (N.º CAS 26386-88-9; 112 µl, 0,52 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución 1,25 M de HCl en MeOH (N.º CAS 7647-01-0; 3,0 ml, 3,8 mmol, 11 equiv.) y la solución se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int 259**.

2.69. Int 261**[0670]**

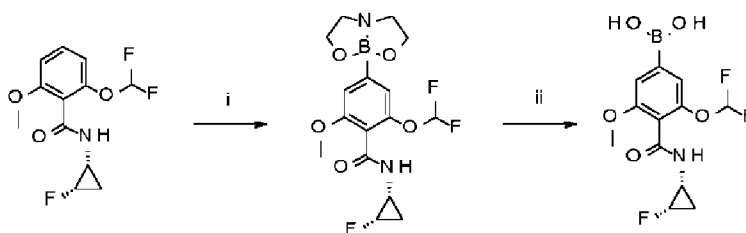
[0671] A una solución del **Int 255** (75 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) en una atmósfera de argón se añadieron gota a gota a 0 °C una gota de DMF y cloruro de oxalilo (solución 2 M en DCM, N.º CAS 79-37-8; 0,263 ml, 0,5 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se introdujo gota a gota metilamina (solución 2 M en THF, N.º CAS 74-89-5; 1,8 ml, 3,6 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración a través de un filtro hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int 261**.

2.70. Int 262**[0672]**

[0673] A una solución del **Int 255** (75 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se añadieron gota a gota a 0 °C una gota de DMF y cloruro de oxalilo (2 N en DCM, N.º CAS 79-37-8; 0,26 ml, 0,5 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadieron gota a gota morfolina (N.º CAS 110-91-8; 0,183 ml, 2,09 mmol, 6 equiv.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se retiró por filtración con un filtro hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int 262**.

2.71. Int 266**[0674]**

[0675] A una solución de fenilsulfonilacetato de metilo (N.º CAS 34097-60-4; 13,17 g, 59,63 mmol, 1,00 equiv.) en EtOAc (60 ml, 600 mmol, 10 equiv.) se añadió dimetil acetato de N,N-dimetilformamida (N.º CAS 4637-245; 12,0 ml, 89,9 mmol, 1,51 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió lentamente heptano (13 ml) a la suspensión, que después se filtró. El sólido se secó para proporcionar el **Int 266**.

2.72. Int 267**[0676]**

2.72.1. Etapa i: **2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1 λ^4 -borabicyclo[3,3,0]octan-1-il)-N-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida** **[(1R,2S)-2-**

[0677] A una solución de 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (consúltase el Ej. 2.3.2; 424 g, 1494,4 mmol, 1,00 equiv. en THF (85 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron B₂pin₂ (N.º CAS 73183-34-3; 380 g, 1497 mmol, 1,0 equiv., dtbpy (N.º CAS 72914-19-3; 8,20 g, 29,9 mmol, 0,02 equiv.) e [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (N.º CAS 12148-71-9; 10,11 g, 14,95 mmol, 0,01 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h 40 min, después se enfrió a 25 °C. Se añadió dietanolamina (N.º CAS 111-42-2; 288 ml, 2991 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h 20 min. La suspensión se filtró. La torta se lavó con THF (1200 ml) y el polvo se secó para proporcionar 2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1λ⁴-borabicyclo[3,3,0]octan-1-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-

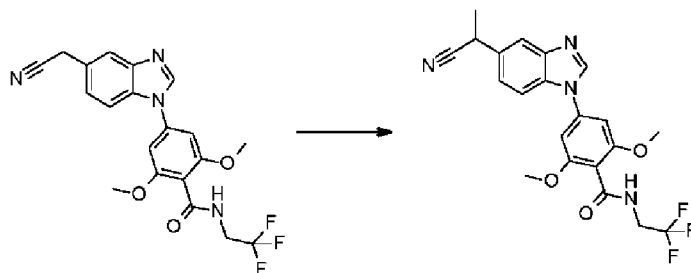
benzamida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5 8,28 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,30 - 6,41 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,05 - 3,30 (m, 5H), 3,74 (s, 2H), 3,28 - 2,99 (m, 2H), 2,99 - 2,64 (m, 2H), 1,37 - 0,59 (m, 4H)

2.72.2. Etapa ii: Int 267

[0678] Una suspensión de 2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1λ⁴-borabicyclo[3,3,0]octan-1-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (563,9 g, 1457 mmol, 1,0 equiv.) en ácido clorhídrico (1 mol/l) en agua desionizada (2242 ml, 2242 mmol, 1,5 equiv.) se agitó a 25 °C durante 1 h. La suspensión se filtró. La torta se lavó tres veces con agua (500 ml) y el polvo se secó para proporcionar el **Int 267**.

2.73. Comp. 15

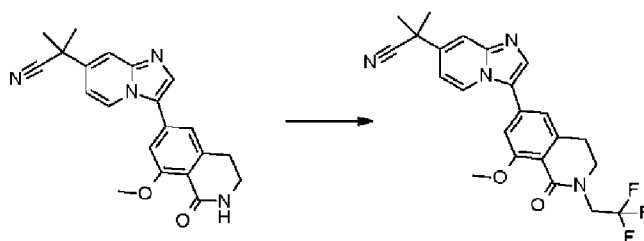
[0679]



[0680] A una solución del **Int 54** (47 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se añadieron hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, N.º CAS 7646-69-7; 3,9 mg, 0,10 mmol, 0,9 equiv.) y yoduro de metilo (N.º CAS 74-88-4; 6,1 µl, 0,10 mmol, 0,9 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 72 h, después se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC prep. para proporcionar el compuesto deseado.

2.74. Comp 25

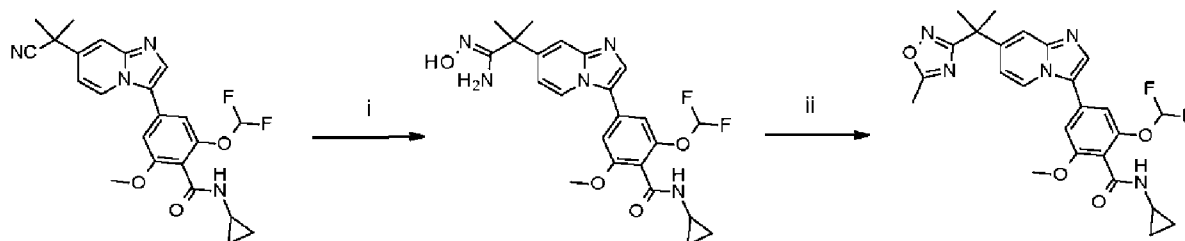
[0681]



[0682] A una solución del **Comp. 20** (22 mg, 0,061 mmol, 1 equiv.) en THF (1,5 ml)/NMP (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió LiHMDS (1 M en THF, N.º CAS 4039-32-1; 104 µl, 0,10 mmol, 1,7 equiv.). Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (N.º CAS 6226-25-1; 15 µl, 0,10 mmol, 1,7 equiv.). La solución resultante se dejó calentar a TA, después se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron las mismas cantidades de LiHMDS y trifluorometanosulfonato. La solución resultante se calentó a 120 °C durante 2 h, después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.75. Comp. 61

[0683]



2.75.1. Etapa i: 4-[7-[(2Z)-2-amino-2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida

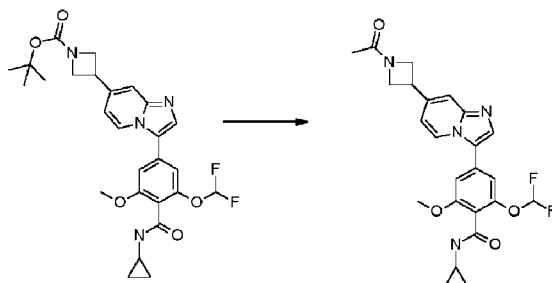
[0684] A una solución del **Comp. 19** (20 mg, 0,045 mmol, 1 equiv.) en una mezcla EtOH/agua 3,5/1 (2 ml) se añadieron NaHCO_3 (19 mg, 0,23 mmol, 5 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (N.º CAS 5470-11-1; 16 mg, 0,23 mmol, 5 equiv.). La solución resultante se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió más clorhidrato de hidroxilamina y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM y agua, se extrajo con DCM, se pasó a través de un separador de fases y se concentró.

2.75.2. Etapa ii: Comp. 61

[0685] El intermedio preparado anteriormente se transfirió a un reactor de microondas, se diluyó en piridina (1 ml) y se añadió anhídrido acético (N.º CAS 108-24-7; 13 µl, 0,14 mmol, 3 equiv.). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 30 min en irradiación de microondas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.76. Comp. 63

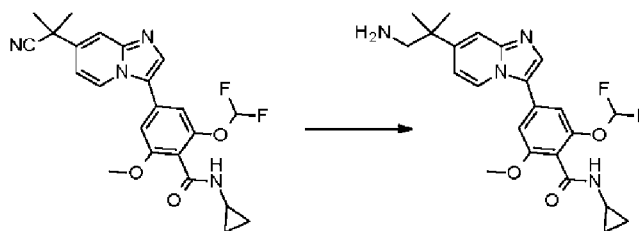
[0686]



[0687] A una solución del **Int 87** (110 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (1,5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h, después se concentró. El residuo se diluyó en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se basificó con una solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.77. Comp. 93

[0688]

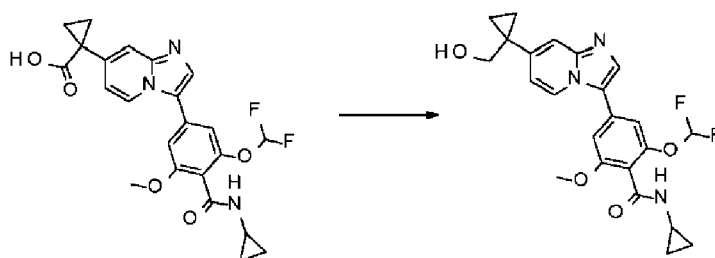


[0689] A una solución del **Comp. 19** (25 mg, 0,057 mmol, 1 equiv.) en THF seco (1 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se añadió gota a gota LiAlH_4 (solución 1 M en THF, N.º CAS 16853-85-3; 85 µl, 0,085 mmol, 1,5 equiv.). La solución

resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó sucesivamente con agua, una solución 0,1 N de NaOH y agua, se agitó durante 10 min y después se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.78. Comp. 115

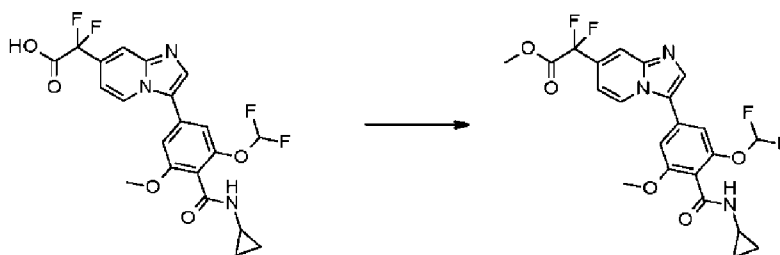
[0690]



[0691] A una solución del **Comp. 114** (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en THF seco (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en THF, N.º CAS 16853-85-3; 0,1 ml, 0,11 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h después a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó sucesivamente con agua (4 µl), una solución al 15 % de NaOH (4 µl) y agua (10 µl), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/1 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.79. Comp. 131

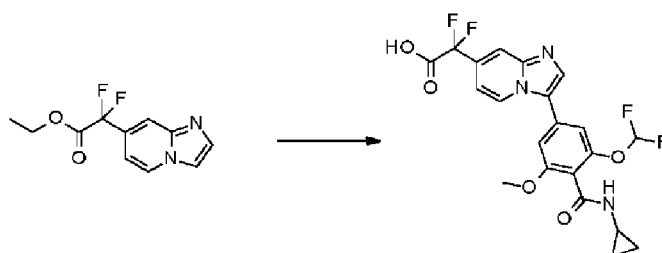
[0692]



[0693] A una solución del **Comp. 132** (207 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1,1 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (N.º CAS 7719-09-7; 110 µl, 1,52 mmol, 3,4 equiv.). La solución resultante se calentó a TA y se agitó durante 18 h. Después, se añadió más cloruro de tionilo a 0 °C (110 µl, 1,52 mmol, 3,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 23 h, después se concentró al vacío, se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100, después DCM/MeOH 90/10). Después de la concentración de las fracciones correspondientes, el residuo se disolvió en ACN, se concentró al vacío y el sólido obtenido se trituró en Et₂O, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

2.80. Comp. 132

[0694]

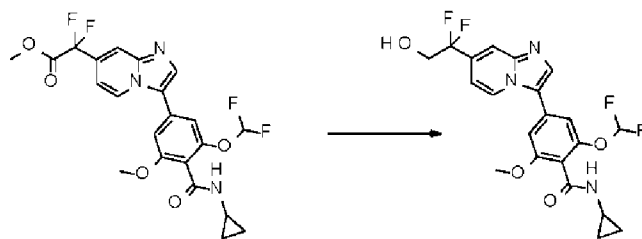


[0695] El derivado de imidazopiridina **Int 116** (125 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), el derivado de bromo **Int 4** (175 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), KOAc (153 mg, 1,56 mmol, 3 equiv.) y aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (N.º CAS 95464-05-4, 13 mg,

0,016 mmol, 0,03 equiv.) se suspendieron en DMAC seco y la mezcla se desgasificó con N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y se diluyó en agua EtOAc y AcOH. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, el precipitado se filtró, se lavó con agua y EtOAc para proporcionar parte del compuesto deseado. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Después, el residuo se disolvió en DCM y MeOH, se concentró, se trituró en ACN y Et₂O, se filtró y se lavó con EtOAc y Et₂O para proporcionar el compuesto deseado.

2.81. Comp. 136

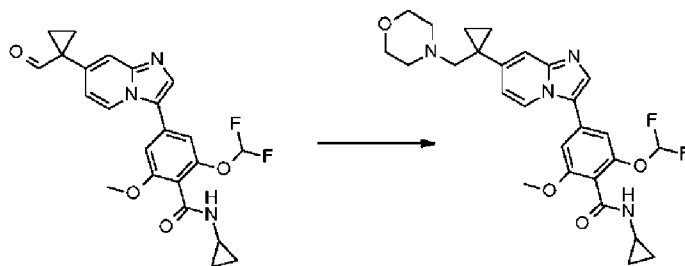
[0696]



[0697] A una solución del **Comp. 131** (10 mg, 0,021 mmol, 1 equiv.) en THF seco (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadió LiBH₄ (solución 2 M en THF, N.º CAS 16949-16-8; 11 µl, 0,023 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante 10 gotas de una solución 1 N de HCl y agua, se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se basificó mediante la adición de una solución 1 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.82. Comp. 145

[0698]



[0699] A una solución del **Int 123** (20 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.) en tampón AcOH/AcONa/MeOH (96 mg /61 mg /2 ml) se añadieron morfolina (N.º CAS 110-91-8; 16 µl, 0,18 mmol, 4 equiv.) La solución resultante se agitó a TA durante 2 h antes de añadir NaBH₃CN (N.º CAS 25895-60-7; 9 mg, 0,13 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.83. Comp. 162 y Comp. 163

[0700] El **Comp. 138** (49 mg) se diluyó en MeOH (1,5 ml) y se separó por SFC preparativa quiral (columna Chiralpak® IG, DI 4,6 mm x 250 mm-I, tamaño de partícula 5 µm), eluyendo con MeOH al 25 % en CO₂ líquido para proporcionar el **Comp. 162** como el primer eluyente y el **Comp. 163** como el segundo compuesto en eluirse.

2.84. Comp. 164 y Comp. 165

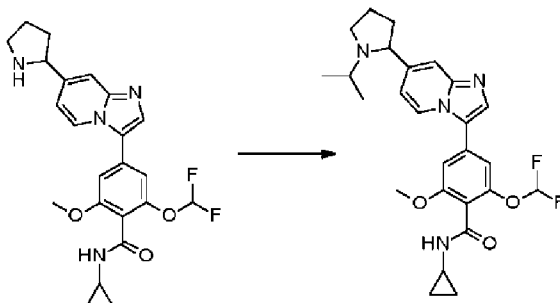
[0701] El **Comp. 137** (59 mg) se diluyó en EtOH (1,5 ml) y se separó por SFC preparativa quiral (columna Chiralpak® IG, 4,6 mm ID x 250 mm-I, tamaño de partícula 5 µm), eluyendo con EtOH al 20 % en CO₂ líquido para proporcionar el **Comp. 164** como el primer eluyente y el **Comp. 165** como el segundo compuesto en eluirse.

2.85. Comp. 189 y Comp. 190

[0702] El **Comp. 176** (20 mg) se diluyó en MeOH (1,5 ml) y se separó por SFC preparativa quiral (columna LUX® Cellulose C1, DI 10 mm x 250 mm-I, tamaño de partícula 5 µm), eluyendo con MeOH al 25 % en CO₂ líquido para proporcionar el **Comp. 189** como el primer eluyente y el **Comp. 190** como el segundo compuesto en eluirse.

2.86. Comp. 197

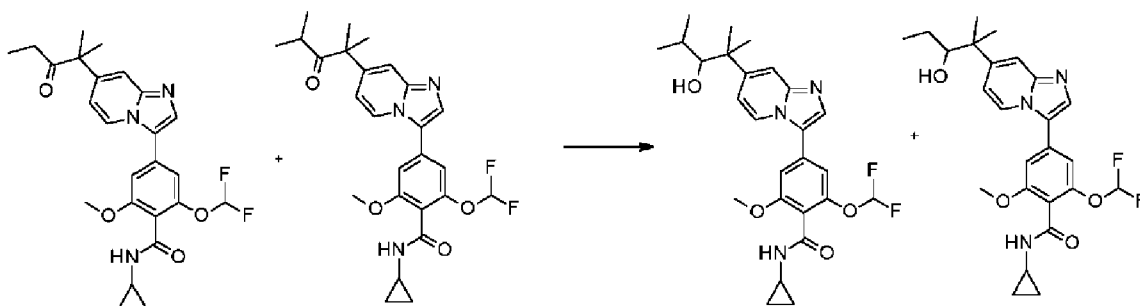
[0703]



[0704] A una solución del **Comp. 188** (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadieron acetona (N.º CAS 6764-1; 500 µl, 6,8 mmol, 60 equiv.) y una gota de AcOH. La solución resultante se agitó a TA durante 1 h antes de añadir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (N.º CAS 56553-60-7; 36 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se inactivó con una solución 2 N de NaOH, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 99/1 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.87. Comp. 201 y Comp. 202

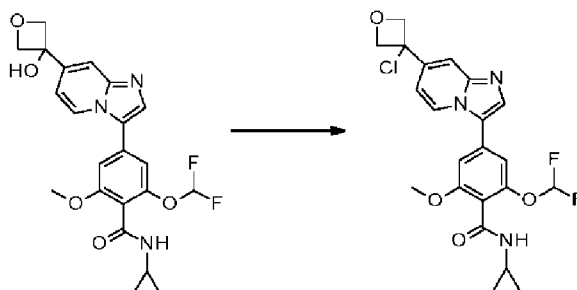
[0705]



[0706] A una solución de una mezcla de las cetonas **Int 140** (150 mg, 0,312 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) a TA se añadió borohidruro sódico (24 mg, 0,62 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos deseados.

2.88. Comp. 217

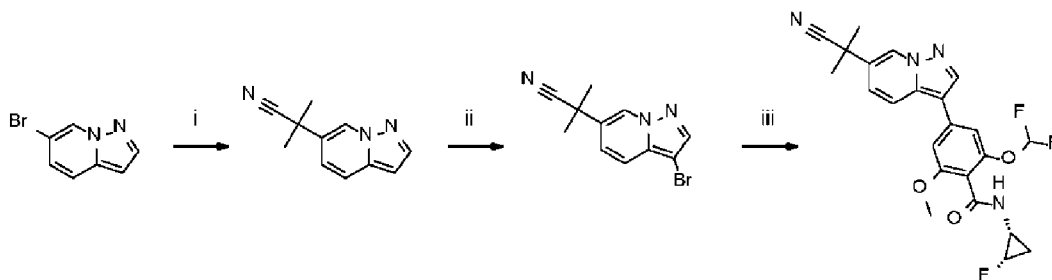
[0707]



[0708] A una suspensión del alcohol, **Comp. 177**, (36 mg, 0,081 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se añadieron Et_3N (23 µl, 0,16 mmol, 2 equiv.), seguido de cloruro de metanosulfonilo (N.º CAS 124-63-0; 13 µl, 0,16 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 2 h, después se inactivó con agua y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado.

2.89. Comp. 219 (síntesis alternativa)

[0709]

**2.89.1. Etapa i: Int 58 (síntesis alternativa)**

[0710] En un reactor de proceso con camisa individual de 5 l con deflectores se añadió 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (N.º CAS 1264193-11-4; 352 g, 1733 mmol, 1,0 equiv.) y el **Int 170** (524 g, 3466 mmol, 2,0 equiv.) en xileno (1760 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en 1 h. Se añadieron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno (60 g, 103,7 mmol, 0,06 equiv.) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (40 g, 69,6 mmol, 0,04 equiv.) a esta temperatura. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C en 1 h. La solución en bruto se purificó en una torta de sílice (1200 g, 4 porciones). La torta se lavó en primer lugar con heptano (3000 ml) para eluir xileno. Después, la torta se lavó con acetona (6000 ml) para eluir el producto. El filtrado se concentró y el residuo se destiló al vacío (135-140 °C temperatura de cabeza a 0,11 mbar) para proporcionar el **Int 58**.

CLEM: PM (calc.): 185,2; m/z PM (obs.): 186,0 (M+H)

2.89.2. Etapa ii: 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanonitrilo

[0711] En un reactor de proceso con camisa individual de 5 l se añadió el **Int 58** (358 g, 1933 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (1790 ml). Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (N.º CAS 128-08-5; 382 g, 2125 mmol, 1,1 equiv.) en 30 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C en 5 min y se agitó durante 20 min. Se añadió agua (1800 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se filtró (enjuagado con 1800 ml de agua) para proporcionar 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanonitrilo en forma de un sólido.

CLEM: PM (calc.): 264,1; m/z PM (obs.): 263,9, 265,9 (M+H)

2.89.3. Etapa iii: Comp. 219

[0712] En un reactor de procesamiento con camisa individual de 5 l con deflectores se añadió 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanonitrilo (220 g, 816 mmol, 1,0 equiv.) y el **Int 267** (307 g, 898 mmol, 1,1 equiv.) en 1,4-dioxano (1760 ml) y agua (440 ml), seguido de carbonato sódico (260 g, 2453 mmol, 3 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (N.º CAS 787618-22-8; 8,1 g, 16 mmol, 0,02 equiv.) y Pd₂dba₃ (N.º CAS 51364-51-3; 3,8 g, 4,1 mmol, 0,0051 equiv.). La mezcla de reacción se sometió a reflujo en 40 min y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C en 1 h, se filtró en una torta de celulosa y se enjuagó con EtOAc (1000 ml). Se añadió agua (1000 ml) y la fase orgánica se extrajo. La fase orgánica se concentró. Se añadió EtOAc (1000 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. La solución resultante se agitó en un reactor de procesamiento con camisa individual de 5 l con deflectores, y se añadió MTBE (1100 ml) con agitación durante 50 min. Después de agitar durante 30 min, el precipitado se filtró y se enjuagó con MTBE (600 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido.

Tratamiento con eliminador de Pd:

[0713] El sólido (1365 g, 2978 mmol) se solubilizó en acetona (10000 ml), después se añadió en un reactor de procesamiento con camisa individual de 15 l. Se añadió eliminador de metal SiliaMetS Thiol (SiliCycle Inc., N.º Cat R51030B) (500 g, 18 equiv. de paladio utilizados). La mezcla resultante se calentó 1 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a 20 °C en 30 min, se filtró y se enjuagó con acetona (2000 ml). El filtrado se concentró hasta 2000 ml (la cristalización se produce durante la evaporación). La mezcla se combinó en el reactor y se añadió MTBE (4000 ml) durante 1 h. El precipitado se filtró y se enjuagó con MTBE (1000 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo. Reelaboración del filtrado: después de evaporación parcial, el filtrado cristaliza. El sólido se filtró (se enjuagó con MTBE, 1000 ml) para proporcionar un segundo cultivo de producto deseado en forma de un polvo.

Resuspensión final:

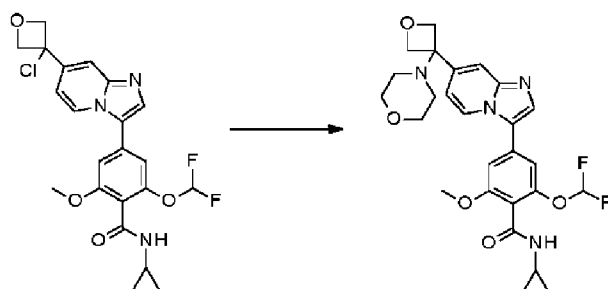
[0714] En un reactor de 15 l, los dos lotes de polvo anteriores se combinaron (total de 1226 g), se suspendieron en MTBE (7000 ml) y se agitaron a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20 °C en 30 min y se filtró (enjuagado con MTBE, 1000 ml) para proporcionar el **Comp. 219**.

2.90. Comp. 222

[0715]

5

10



15

[0716] Una solución del **Comp. 217** (46 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) en morfolina (N.º CAS 110-91-8; 1 ml) se agitó a 90 °C durante 36 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

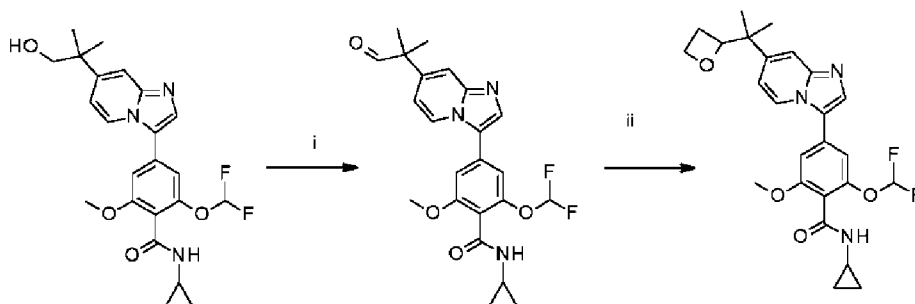
20

2.91. Comp. 229

[0717]

25

30



35

2.91.1. Etapa i: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida

40

[0718] A una solución del **Comp. 150** (85 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) en DCM (9,5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (N.º CAS 87413-09-0; 97 mg, 0,23 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃, se filtró en un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el aldehído deseado.

45

2.91.2. Etapa ii: Comp. 229

50

[0719] Una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (N.º CAS 1774-47-6; 111 mg, 0,50 mmol, 4 equiv.) y *t*-BuOK (N.º CAS 865-47-4; 57 mg, 0,50 mmol, 4 equiv.) en *t*-BuOH (2,6 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, se introdujo gota a gota una solución del aldehído descrito anterior en *t*-BuOH (1 ml) mientras se agitaba. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 36 h, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, después por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

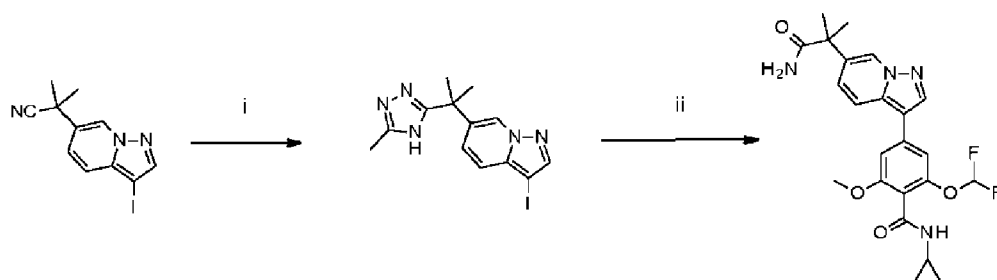
2.92. Comp. 244

55

[0720]

60

65



2.92.1. Etapa i: 3-yodo-6-[1-metil-1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridina

[0721] A una solución de 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanonitrilo **Int 169** (50 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en DMSO (1 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron clorhidrato de acetamidina (N.º CAS 12442-5; 23 mg, 0,24 mmol, 1,5 equiv.), seguido de Cs₂CO₃ (N.º CAS 534-17-8; 160 mg, 0,48 mmol, 3,0 equiv.) y bromuro de cobre (N.º CAS 7787-70-4; 1,2 mg, 0,008 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h, después 125 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

2.92.2. Etapa ii: Comp. 244

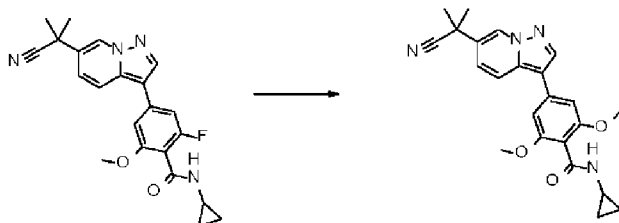
[0722] A una solución desgasificada del intermedio preparado anteriormente (59 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en una mezcla dioxano/agua en una atmósfera de N₂ se añadieron N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida **Int 7** (74 mg, 0,19 mmol, 1,2 equiv.), seguido de Cs₂CO₃ (N.º CAS 534-17-8; 160 mg, 0,49 mmol, 3,1 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ DCM (N.º CAS 95464-05-4; 13 mg, 0,016 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 45 min, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.93. Comp. 257 y Comp. 258

[0723] El **Comp. 241** (30 mg) se diluyó en MeOH (2 ml) y se separó por SFC preparativa quiral (columna Chiralcel® OJ-H, ID 10 mm x 250 mm·l, tamaño de partícula 5 µm), eluyendo con *i*-PrOH al 20 % en CO₂ líquido para proporcionar el **Comp. 257** como el primer eluyente y el **Comp. 258** como el segundo compuesto en eluirse.

2.94. Comp. 259

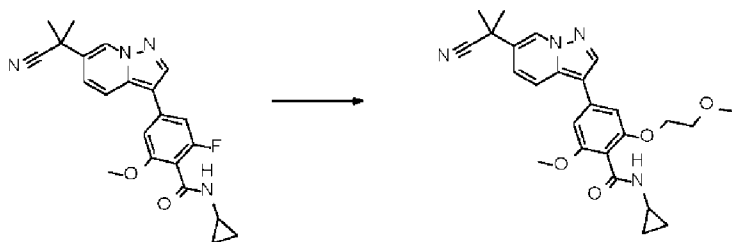
[0724]



[0725] A una solución del **Comp. 252** (25 mg, 0,064 mmol, 1 equiv.) en DMSO (1 ml) se añadió MeONa (N.º CAS 124-41-4, 11 mg, 0,19 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió MeONa (11 mg, 0,19 mmol, 3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado.

2.95. Comp. 260

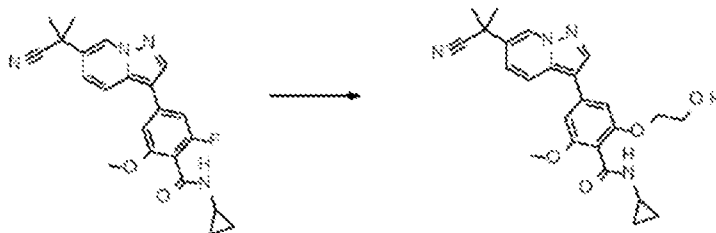
[0726]



[0727] En 2-metoxietanol (N.º CAS 109-86-4, 0,3 ml, 4 mmol, 60 equiv.) se añadió *t*-BuOK (23 mg, 0,19 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y después se introdujo el **Comp. 252** (0,025 g, 0,064 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el **Comp. 260** deseado.

2.96. Comp. 263

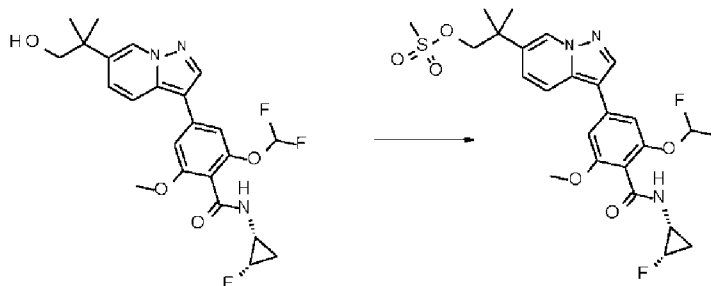
[0728]



[0729] A etilenglicol (N.º CAS 107-21-1, 0,3 ml, 5 mmol, 80 equiv.) se añadió *t*-BuOK (23 mg, 0,19 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 min y después se añadió **Comp. 252** (25 mg, 0,064 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadieron más etilenglicol (0,3 ml) y *t*-BuOK (23 mg, 0,19 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió DMSO (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.97. **Comp. 267**

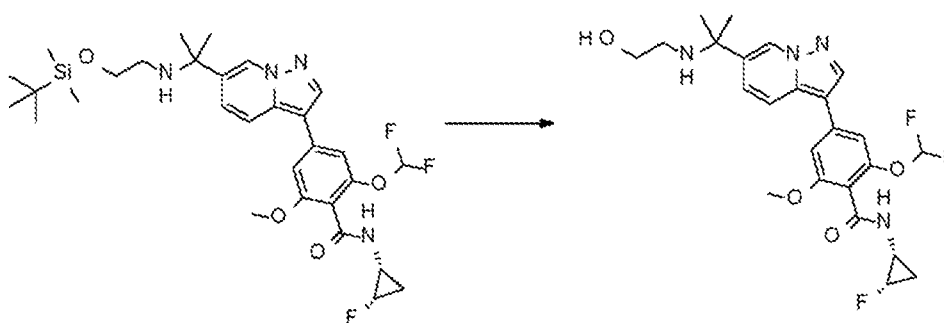
[0730]



[0731] A una solución del **Comp. 242** (0,253 g, 0,55 mmol, 1 equiv.) en DCM (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se añadieron Et₃N (0,152 ml, 1,09 mmol, 2 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (65 µl, 0,82 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se filtraron en un separador de fases y se concentraron al vacío. Una alícuota del residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el **Comp. 267**.

2.98. **Comp. 268**

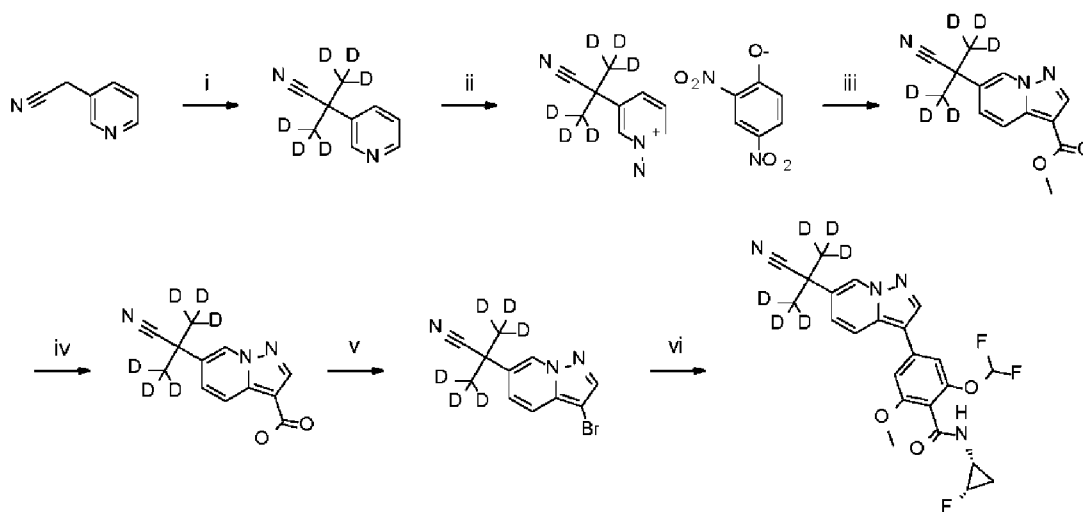
[0732]



[0733] A una solución del **Int 249** (24 mg, 0,026 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml) se añadió, a 0 °C, fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, N.º CAS 429-41-4; 51 µl, 0,05 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100 después DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el **Comp. 268**.

2.99. **Comp. 275**

[0734]



2.99.1. Etapa i: 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanonitrilo

[0735] A una solución de 2-(3-piridil)acetronitrilo (N.º CAS 6443-85-2; 1,8 g, 15 mmol, 1,0 equiv.) y CD_3I (N.º CAS 865-50-9; 5,1 g, 35 mmol, 2,3 equiv.) en THF (10 ml) a -30°C se añadió en porciones t-BuOK (3,8 g, 34 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanonitrilo. CLEM: PM (calc.): 152,2; m/z PM (obs.): 153,1 (M+H)

2.99.2. Etapa ii: 2,4-dinitrofenolato de 2-(1-aminopiridina-1-ilo-3-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo

[0736] A una solución de 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanonitrilo (1,89 g, 12,4 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (10 ml) se añadió en una porción N-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (N.º CAS 17508-17-7; 2,8 g, 14 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mitad del ACN. Se añadió MTBE (10 ml). La suspensión se agitó a TA durante 15 min y se filtró. La torta se lavó con MTBE y el sólido se secó para proporcionar 2,4-dinitrofenolato de 2-(1-aminopiridina-1-ilo-3-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo.

2.99.3. Etapa iii: 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo

[0737] A una suspensión de 2,4-dinitrofenolato de 2-(1-aminopiridina-1-ilo-3-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo (3,67 g, 10,4 mmol, 1,00 equiv.) en butironitrilo (18 ml) se añadieron sucesivamente K_2CO_3 (2,17 g, 15,7 mmol, 1,50 equiv.) y el **Int 266** (2,80 g, 10,4 mmol, 0,996 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió DCM (18 ml). La suspensión se agitó a TA unos pocos minutos, se filtró y la torta se lavó con DCM. El filtrado se lavó dos veces con una solución al 5 % de NaHCO_3 , una solución al 20 % de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta que se produjo la cristalización. Se añadió MTBE (10 ml) a la suspensión y esta última se dejó reposar a TA durante 20 min antes de la filtración. El sólido se lavó con MTBE, después heptano y se secó para proporcionar 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo. CLEM: PM (calc.): 249,3; m/z PM (obs.): 250,4 (M+H)

2.99.4. Etapa iv: ácido 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

[0738] A una solución de 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (1,62 g, 6,50 mmol, 1,00 equiv.) en THF (3 ml), MeOH (3 ml) y agua (3 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (N.º CAS 1310-66-3; 0,85 g, 19 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se acidificó con una solución 2 M de HCl hasta pH < 4. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua. El sólido se secó para proporcionar ácido 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico. CLEM: PM (calc.): 235,3; m/z PM (obs.): 236,1 (M+H)

2.99.5. Etapa v: 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo

[0739] A una suspensión de ácido 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (1,53 g, 6,50 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml) se añadieron bicarbonato sódico (1,6 g, 19 mmol, 2,9 equiv.) y N-

bromosuccinimida (N.º CAS 128-08-5; 1,16 g, 6,52 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA. La reacción se detuvo cuando cesó la liberación de gas. Se añadió lentamente agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua. El sólido se secó y se suspendió de nuevo en agua/ACN 9/1 a TA durante 20 min. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua. El sólido se secó para proporcionar 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo.

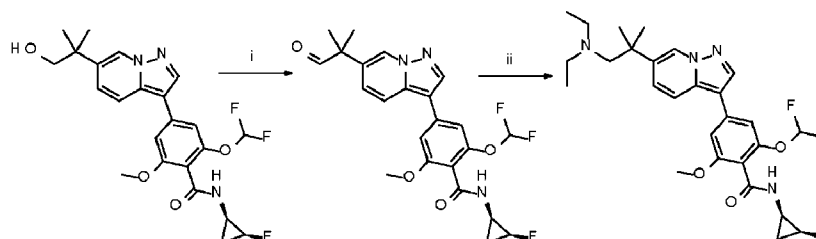
CLEM: PM (calc.): 270,2; m/z PM (obs.): 271,9 (M+H)

2.99.6. Etapa vi: Comp. 275

[0740] A una suspensión de 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo (1,3 g, 4,8 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de 1,4-dioxano (5,2 ml) y agua (1,3 ml) se añadieron carbonato sódico (1,6 g, 15 mmol, 3,1 equiv.), Pd₂dba₃ (N.º CAS 51364-51-3; 25 mg, 0,027 mmol, 0,0057 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (N.º CAS 787618-22-8; 60 mg, 0,12 mmol, 0,025 equiv.) y el **Int 267** (1,67 g, 4,92 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La solución bifásica se filtró sobre celulosa. La fase orgánica se lavó con una solución al 20 % de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el compuesto deseado.

2.100. Comp. 276

[0741]



2.100.1. Etapa i: 2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida

[0742] A una solución del **Comp. 242** (0,900 g, 1,9 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (10 ml) a 0 °C se añadió peryodinano de DessMartin (N.º CAS 87413-09-0; 0,990 g, 2,3 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 96/04) para proporcionar el intermedio deseado. CLEM: PM (calc.): 461,4; m/z PM (obs.): 462,4 (M+H)

2.100.2. Etapa ii: Comp. 276

[0743] A una solución de 2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (75 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml) se añadieron dietilamina (50 µl, 0,50 mmol, 3 equiv.) e isopropóxido de titanio (N.º CAS 546-68-9; 96 µl, 0,32 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (N.º CAS 56553-60-7; 100 mg, 0,49 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h, se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron en un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

Tabla II. Intermedios utilizados hacia los compuestos de la invención.

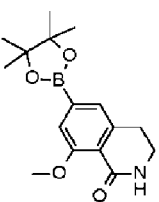
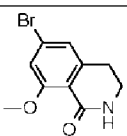
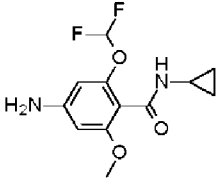
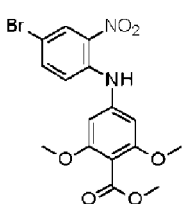
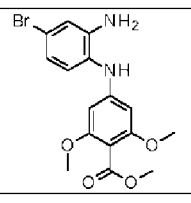
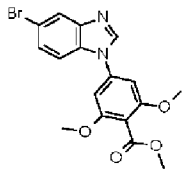
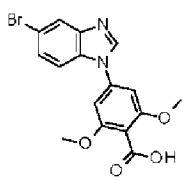
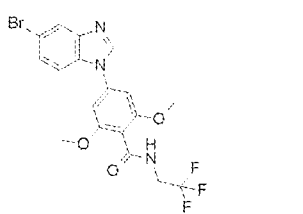
MP = Material de partida, Mtd = Método, EM med = masa medida, NA = no medido

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
1		4-bromo-N-ciclopropil-2,6-difluoro-benzamida	N.º CAS 183065-68-1	Ej. 2.1	276,1	276,1 + 278,1

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
2		4-bromo-N- ciclopropil-2-fluoro- 6-hidroxi-benzamida	Int 1	Ej. 2.2	274,1	273,8 + 275,8
3		4-bromo-N- ciclopropil-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida	Int 2	Q	286,1	286,3 + 288,2
4		4-bromo-N- ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 3	R	336,1	336,3 + 338,3
5		N-ciclopropil-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida	N.º CAS 3147-64-6 + N.º CAS 765-30-0	D1ii	207,2	208,4
6		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 5	R	257,2	258,4
7		mezcla de N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida / ácido 4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-(difluorometoxi)- 5 - metoxifenilborónico	Int 6	P2	383,2 + 301,1	384,4 + 302,2
8		2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida	N.º CAS 3147-64-6	Ej. 2.3	401,2	402,2

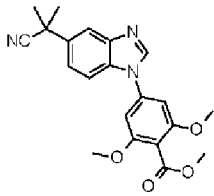
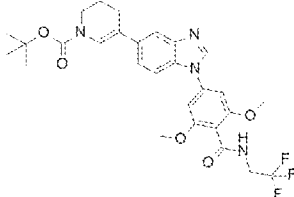
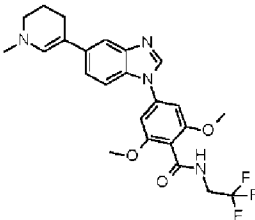
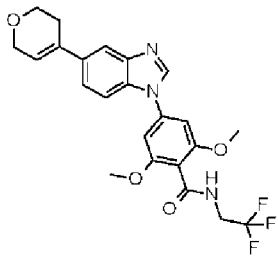
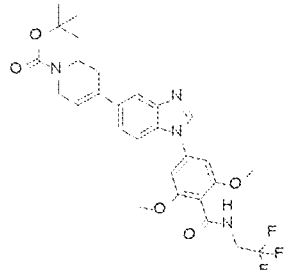
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
9		ácido 4-bromo-2,6-dimetoxi-benzoico	N.º CAS 81574-70-1	D2i	261,1	261,1 + 263,1
10		4-bromo-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil] - 2,6-dimetoxi-benzamida	Int 9 + N.º CAS 143062-84-4	D1iii	318,1	318,1 + 320,1
11		N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil] - 2,6-dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida	Int 10	P1	365,2	366,4
12		4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 183065-68-1	Ej. 2.4	293,1	NA
13		4-bromo-2-fluoro-6-metoxi- benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 12	Q	305,1	305,1 + 307,2
14		4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi- benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 13	Ej. 2.5	303,1	247,1 + 249,1
15		4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 14	R	353,2	354,2
16		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 15	P1	400,2	401,4
17		2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo	N.º CAS 3147-64-6	Ej. 2.6	182,2	183,2

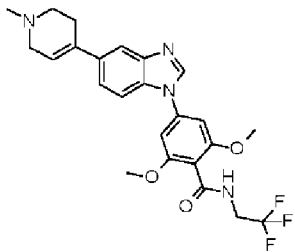
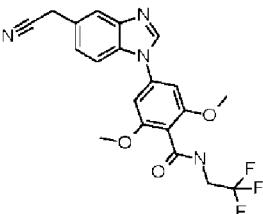
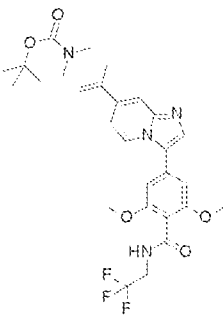
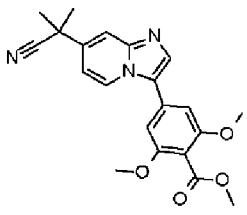
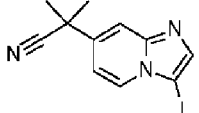
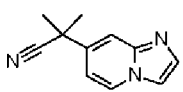
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
18		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de metilo	Int 17	R	232,2	233,5
19		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo	Int 18	P2	358,1	359,2
20		2,6- dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo	Int 21	P1	322,1	323,3
21		4-bromo-2,6- dimetoxi-benzoato de metilo	N.º CAS 3956-34-1	Ej. 2.7	275,1	275,1 + 277,1
22		4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 25	R	378,1	378,1 + 380,1
23		4-bromo-2,6-difluoro- N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	N.º CAS 183065-68-1 + N.º CAS 373-88-6	Ej. 2.8	318,0	317,8 + 319,8
24		4-bromo-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 23	Q	342,1	343,8
25		4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 24	Ej. 2.9	328,1	328,1 + 330,1

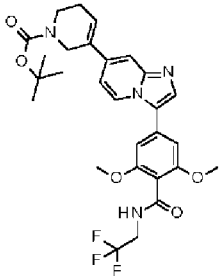
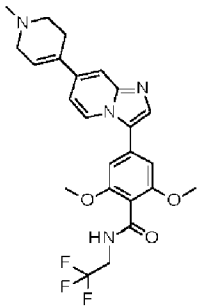
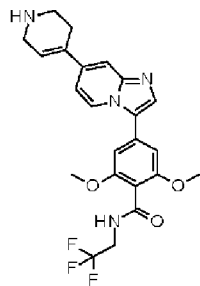
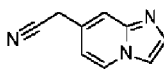
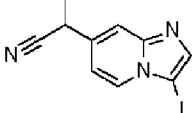
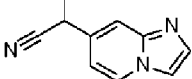
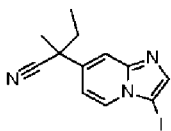
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
26		8-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 3,4-dihidro-2H- isoquinolin-1-ona	Int 27	P1	303,2	304,3
27		6-bromo-8-metoxi- 3,4-dihidro-2H- isoquinolin-1-ona	N.º CAS 1242157-15-8	Q	256,1	256. + 258,1
28		4-amino-N- ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	N.º CAS 3956-34-1	Ej. 2.10	272,2	273,2
29		4-(4-bromo-2-nitro-anilino)-2,6- dimetoxi-benzoato de metilo	N.º CAS 3956-34-1 + N.º CAS 364-73-8	F1	411,2	411,1 + 413,0
30		4-(4-bromo-2-amino-anilino)-2,6- dimetoxi-benzoato de metilo	Int 29	G1	380,0	NA
31		4-(5-bromobenzimidazol- 1-il)-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 30	H	391,2	391,1 + 393,1
32		ácido 4-(5-bromobenzimidazol- 1-il)-2,6-dimetoxi-benzoico	Int 31	D2i	377,2	378,3
33		4-(5-bromobenzimidazol- 1 -il)-2,6-dimetoxi- N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 32 + N.º CAS 373-88-6	D1ii	458,2	458,3 + 460,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
34		7-bromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 808744-34-5	B	322,9	NA
35		4-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 34 + Int 20	C	391,2	391,2 + 393,3
36		4-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 35 + N.º CAS 753-90-2	D2	458,2	458,4 + 460,3
37		2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo	N.º CAS 459-22-3	Ej. 2.11	163,2	NA
38		2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-metilpropanonitrilo	Int 37	S	208,2	NA
39		1-(4-fluorofenil)ciclobutano carbonitrilo	N.º CAS 459-22-3	Ej. 2.12	175,2	NA
40		1-(4-fluoro-3-nitrofenil)ciclobutano carbonitrilo	Int 39	S	220,2	NA
41		4-[4-(1 -ciano-1- metil-etil)-2-nitro- anilino]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 38 + Int 28	F2	460,4	461,3

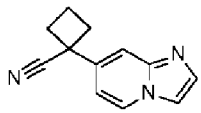
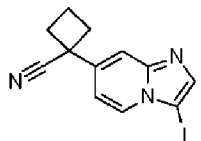
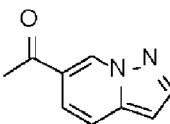
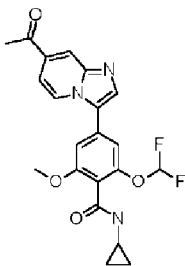
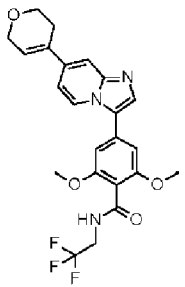
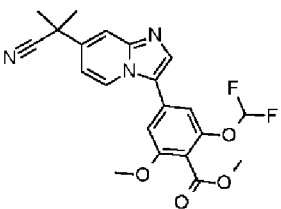
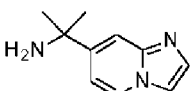
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
42		4-[2-amino-4-(1- ciano-1-metil-etil)anilino] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 41	G2	430,5	431,4
43		4-[4-(1- cianociclobutil)-2- nitro-anilino]-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 40 + N.º CAS 3956-34-1	F2	411,4	412,3
44		4-[2-amino-4-(1- cianociclobutil)anilino]-2,6-dimetoxi- benzoato de metilo	Int 43	G2	381,4	382,4
45		4-[5-(1- cianociclobutil)benzimidazol-1-il]-2,6- dimetoxi-benzoato de metilo	Int 44	H	391,4	NA
46		4-[4-(1-ciano- 1 -metil-etil)-2-nitro-anilino]-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 38 + N.º CAS 3956-34-1	F2	399,4	400,3
47		4-[2-amino-4-(1-ciano-1-metil-etil)anilino]-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 46	G2	369,4	370,4

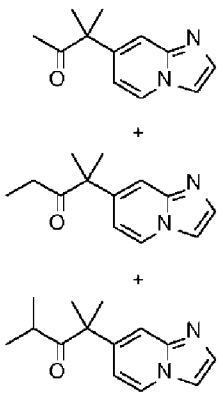
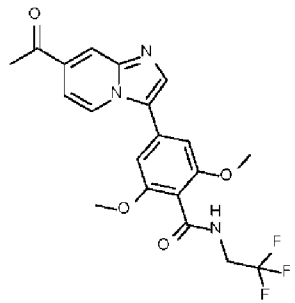
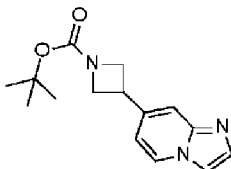
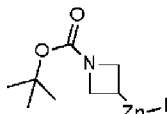
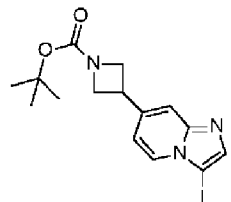
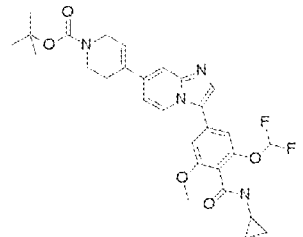
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
48		4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo	Int 47	H	379,4	380,4
49		5-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 33 + N.º CAS 885693-20-9	C	560,7	561,7
50		2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-3,4-dihidro-2H-piridina-5-il)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 33 + N.º CAS 1254982-25-6	C	474,5	475,6
51		4-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 33 + N.º CAS 287944-16-5	C	461,4	462,5
52		4-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 33 + N.º CAS 286961-14-6	C	560,7	561,7

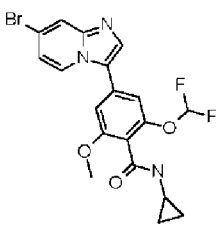
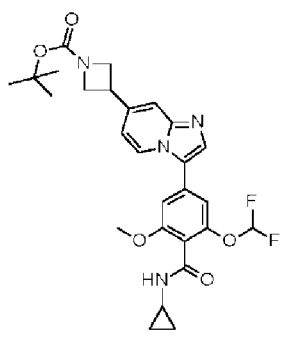
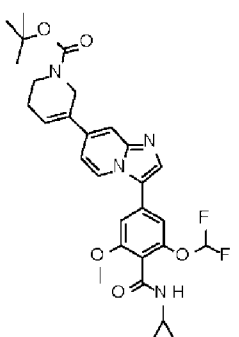
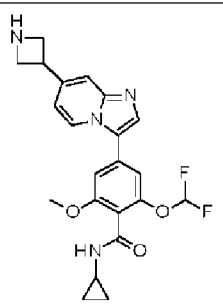
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
53		2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-3,6- dihidro-2H-piridin-4-il)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 33 + N.º CAS 454482-11-2	C	474,4	475,4
54		4-[5-(cianometil)bencimidazol-1-il]-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 33	A8	418,4	419,3
55		4-[3-[3,5- dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7 -il]-3,6- dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 36 + N.º CAS 286961-14-6	C	560,5	561,9
56		4-[7-(1-ciano- 1-metil -etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6- dimetoxi-benzoato de metilo	Int 57 + Int 20	C	379,4	380,3
57		2-(3 -yodoimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-metil-propanonitrilo	Int 58	B	311,3	312,1
58		2-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-2-metil-propanonitrilo	Int 62	Ej. 2.13	185,2	186,6

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
59		5-[3-[3,5- dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-3,6- dihidro-2H-piridina- 1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 36 + N.º CAS 885693-20-9	C	560,6	562,0
60		2,6-dimetoxi-4-[7-(1-metil-3,6- dihidro-2H-piridina-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 61	K1	474,5	475,6
61		2,6-dimetoxi-4-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 55	M1	460,4	461,6
62		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilacetoniitrilo	N.º CAS 808744-34-5	A8	157,1	158,1
63		2-(3 -yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)propanonitrilo	Int 64	B	297,1	298,3
64		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpropanonitrilo	Int 62	Ej. 2.14	171,2	172,3
65		2-(3 -yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)-2-metil-butanonitrilo	Int 63	Ej. 2.15	325,1	326,3

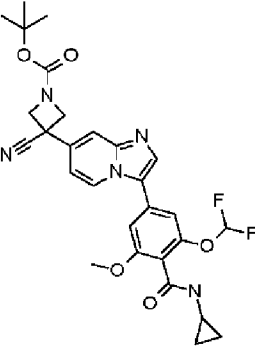
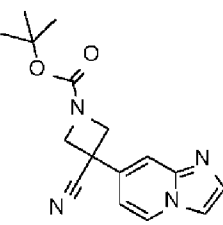
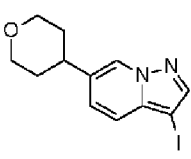
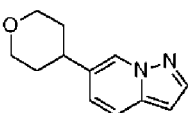
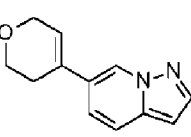
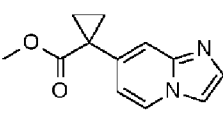
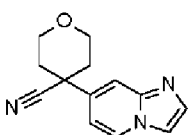
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
66		mezcla de ácido 4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-benzoico / ácido 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-benzoico	Int 56	Ej. 2.16	365,4 + 383,4	366,5 + 384,5
67		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilciclopropanocarbonitrilo	Int 62	Ej. 2.17	183,2	184,3
68		1 -(3 -yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)ciclopropanocarbonitrilo	Int 67	B	309,1	310,3
69		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilciclopentanocarbonitrilo	Int 62	Ej. 2.18	211,3	212,6
70		1 -(3 -yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)ciclopentanocarbonitrilo	Int 69	B	337,2	338,5
71		2-alil -2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-pent-4 -enonitrilo	Int 62	Ej. 2.19	237,3	238,2
72		2-alil -2-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)pent-4 -enonitrilo	Int 71	B	363,2	364,2

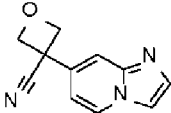
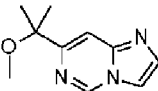
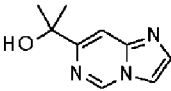
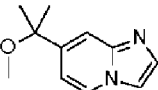
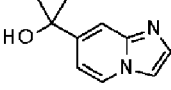
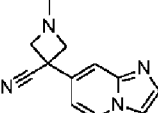
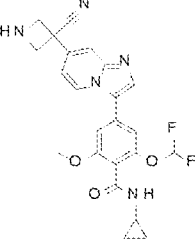
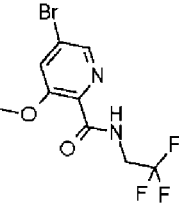
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
73		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilciclobutanocarbonitrilo	Int 62	Ej. 2.19	197,2	198,1
74		1-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)ciclobutanocarbonitrilo	Int 73	B	323,1	324,0
75		1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-iletanona	N.º CAS 1264193-11-4	Ej. 2.20	160,2	160,9
76		4-(7- acetilimidazo[1,2-a]piridina-3-il) -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 4 + N.º CAS 1036991-50-0	E	415,4	416,3
77		4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 36 + N.º CAS 287944-16-5	C	461,4	462,8
78		4-[7-(1-ciano- 1-metil -etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de metilo	Int 57 + Int 19	C	415,4	416,7
79		2-imidazo[1,2- a] piridina-7-ilpropan- 2-amina	Int 58	V	175,2	176,1

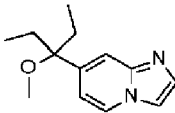
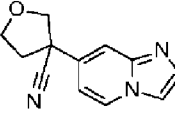
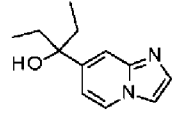
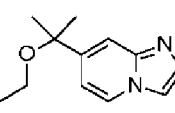
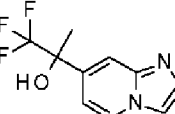
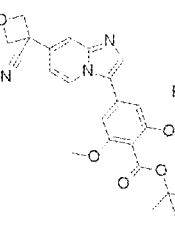
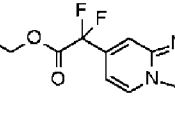
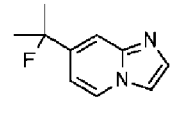
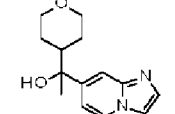
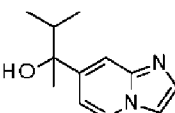
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
5 10 15 20		mezcla de 3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-3- metilbutan-2-ona / 2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-pentan-3-ona / 2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2,4- dimetil-pentan-3-ona	N.º CAS 808744-34-5	Ej. 2.21	202,3	203,2
25 30		4-(7- acetilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 36 + N.º CAS 111-34-2	Ej. 2.22	421,4	422,6
35 40		3- imidazo[1,2-a]piridina-7-ilazetidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 808744-34-5 + Int 83	A4	273,3	274,2
45		(1- <i>terc</i> -butoxicarbonilazetidin-3-il)-yodo-cinc	N.º CAS 254454-54-1	Ej. 2.23	ND	ND
50 55		3-(3- yodoimidazo[1,2-a]piridina-7-il)azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 82	B	399,2	400,1
60 65		4-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5- metoxi fenil]imidazo[1,2- a]piridina-7-il] -3,6- dihidro-2H-piridina- 1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 86 + N.º CAS 286961-14-6	C	554,6	555,3

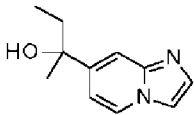
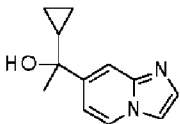
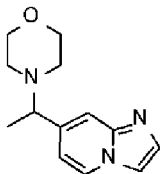
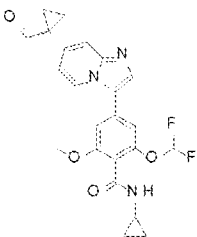
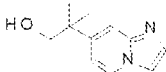
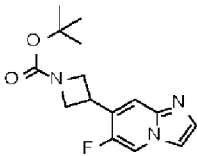
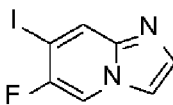
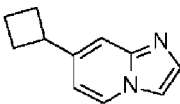
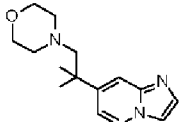
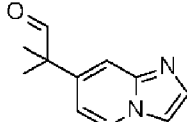
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
86		4-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 7 + Int 34	C	452,2	452,1 + 454,1
87		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	Int 84 + Int 7	C	528,5	530,4
88		5-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo	Int 86 + N.º CAS 885693-20-9	C	554,6	555,3
89		4-[7-(azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 87	M2	428,4	429,1

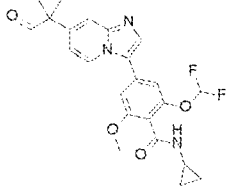
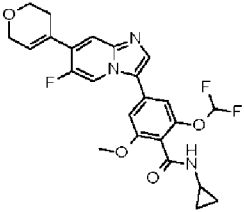
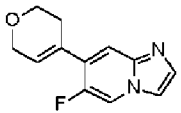
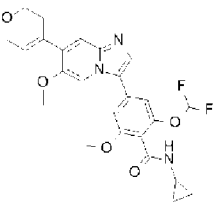
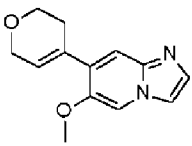
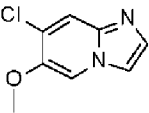
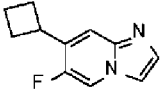
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
90		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4- [6-(3,6-dihidro-2H- piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 91 + N.º CAS 287944-16-5	C	456,4	457,2
91		4-(6- cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	N.º CAS 1314893-92-9 + Int 7	C	408,8	409,2
92		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4- [7-(3,6-dihidro-2H- piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 86 + N.º CAS 287944-16-5	C	455,5	456,3
93		7 -tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-c]pirimidina	Int 94	L	203,2	ND
94		7-(3, 6-dihidro-2H- piran-4-il)imidazo[1,2-c]pirimidina	N.º CAS 1414959-21-9 + N.º CAS 287944-16-5	C	201,2	202,2

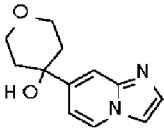
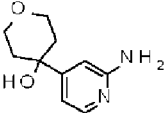
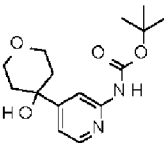
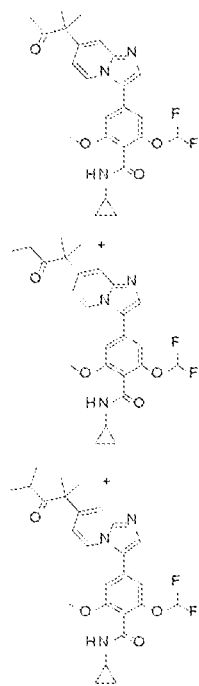
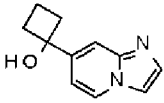
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
95		3-ciano-3- [3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5- metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 96 + Int 4	E	553,6	554,3
96		3-ciano-3- imidazo[1,2-a]piridina-7-il- azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 808744-34-5 + N.º CAS 142253-54-1	A1	298,3	299,3
97		3-yodo-6- tetrahidropiran-4-il- pirazolo[1,5- a] piridina	Int 98	B	328,1	329,1
98		6-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5- a] piridina	Int 99	L	202,2	203,2
99		6-(3,6-dihidro-2H- piran-4-il)pirazolo[1,5-a] piridina	N.º CAS 1264193-11-4 + N.º CAS 287944-16-5	C	200,2	201,2
100		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilciclopropanocarboxilato de metilo	N.º CAS 808744-34-5	Ej. 2.24	216,2	217,0
101		4-imidazo[1,2-a]piridina-7-iltetrahidropiran-4-carbonitrilo	N.º CAS 1260903-17-0 + N.º CAS 4295-99-2	A1	227,3	228,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
102		3-imidazo[1,2- a] piridina-7-iloxetano- 3- carbonitrilo	N.º CAS 1260903-17-0 + N.º CAS 1420800-16-3	A1	199,2	200,1
103		7-(1-metoxi-1- metil- etil)imidazo[1,2- c]pirimidina	Int 104	I1	191,1	192,3
104		2-imidazo[1,2- c]pirimidin-7-ilpropan- 2-ol	N.º CAS 588720-90-5 + N.º CAS 75- 16-1	N2	177,1	178,2
105		7-(1-metoxi-1- metil- etil)imidazo[1,2- a]piridina	Int 106	I1	190,1	191,3
106		2-imidazo[1,2- a] piridina-7-ilpropan- 2-ol	N.º CAS 1036991-50-0	N2	176,1	177,2
107		3-imidazo[1,2- a]piridina-7-il-1- metil- azetidin-3- carbonitrilo	N.º CAS 1314900-97-4	A1	212,2	213,3
108		4-[7-(3 -cianoazetidin- 3-il)imidazo[1,2- a] piridina-3-il] -N - ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 95	M1	453,4	454,4
109		5 -bromo-3-metoxi- N- (2,2,2- trifluoroetil)piridina -2- carboxamida	N.º CAS 1142191-66-9 + N.º CAS 373- 88-6	Ej. 2.25	313,1	313,2 + 315,2

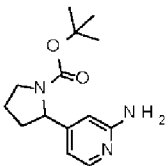
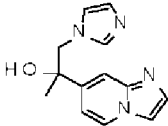
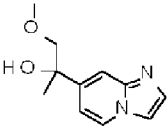
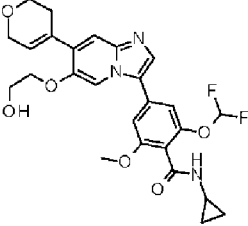
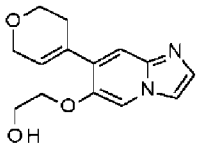
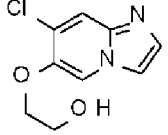
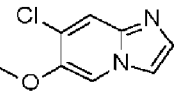
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
110		7-(1-etil-1-metoxi-propil)imidazo[1,2-a]piridina	Int112	I1	218,3	219,4
111		3-imidazo[1,2-a]piridina-7-iltetrahidrofuran-3-carbonitrilo	Int 62	Ej. 2.26	213,2	214,2
112		3-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpentan-3-ol	N.º CAS 86718-01-6	N2	204,3	205,2
113		7-(1-etoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina	Int 106	I1	204,3	205,3
114		1,1,1-trifluoro-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilpropan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0	Ej. 2.27	230,2	231,3
115		4-[7-(3- cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 102 + Int 15	E	471,5	472,4
116		2,2-difluoro-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-acetato de etilo	N.º CAS 908269-30-7	Ej. 2.28	240,2	241,2
117		7-(1-fluoro-1-metil -etil)imidazo[1,2-a]piridina	Int 106	T	178,2	179,3
118		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-1-tetrahidropiran-4-il-etanol	N.º CAS 1036991-50-0	N2	246,3	247,2
119		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-3-metil-butan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0	N2	204,3	205,5

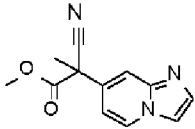
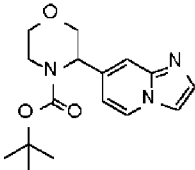
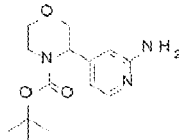
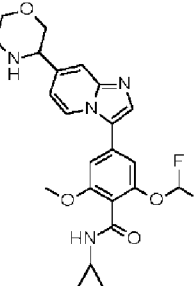
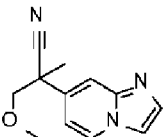
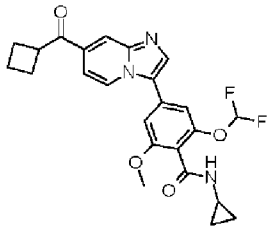
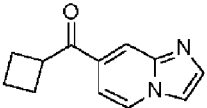
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
120		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilbutan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0	N2	190,2	191,3
121		1-ciclopropil-1-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-etanol	N.º CAS 1036991-50-0	N2	202,2	203,3
122		4-(1-imidazo[1,2-a]piridina-7-iletíl)morfolina	N.º CAS 1036991-50-0	Ej. 2.29	231,3	232,2
123		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-formilciclopropil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 115	U	441,4	442,3
124		2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propan- 1-ol	Int 58	Ej. 2.30	190,2	192,2
125		3-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-7-il)azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 126	A3	291,3	292,3
126		6-fluoro-7-yodo-imidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 1649470-53-0	O	262,0	263,2
127		7-ciclobutilimidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 4532-25-6	A3	172,2	173,2
128		4-(2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-propil)morfolina	Int 129 + N.º CAS 110-91-8	K3	259,4	260,4
129		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-propanal	Int 124	U	188,2	189,3

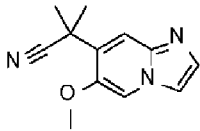
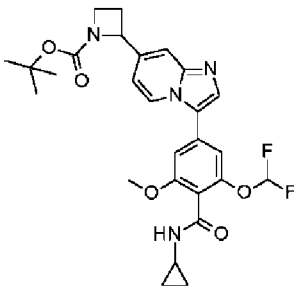
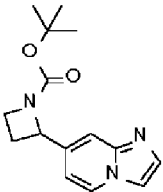
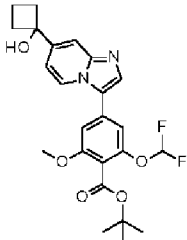
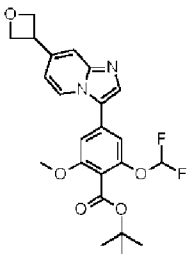
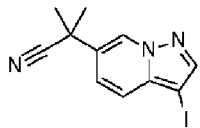
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
130		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 150	U	443,4	444,4
131		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 132 + Int 4	E	473,5	474,5
132		7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina	Int 126 + N.º CAS 287944-16-5	C	218,2	219,5
133		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 134 + Int 4	E	485,5	486,3
134		7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina	Int 135 + N.º CAS 287944-16-5	C	230,3	231,3
135		7-cloro-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 867131-26-8	0	182,6	182,7
136		7-ciclobutil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina	Int 126	A3	190,2	190,8

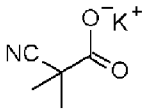
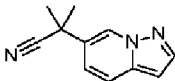
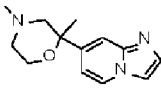
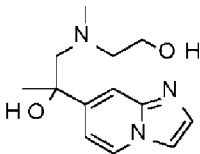
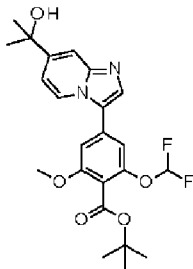
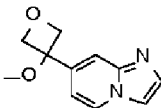
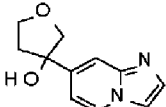
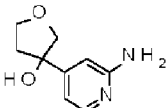
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
137		4-imidazo[1,2-a]piridina-7-iltetrahidropiran-4-ol	Int 138	0	218,3	219,3
138		4-(2-amino-4-piridil)tetrahidropira n-4-ol	Int139	M1	194,2	195,3
139		N-[4-(4-hidroxitetrahidropira n-4-il)-2- piridil] carbamato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 207799-10-8 + N.º CAS 29943-42-8	A7	294,3	295,4
140		mezcla de N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida / N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida / N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1,1,3-trimetil-2-oxo-butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 80 + Int 4	E	457,5	458,4
141		1-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilciclobutanol	N.º CAS 808744-34-5 + N.º CAS 1191-95-3	A5	188,2	189,2

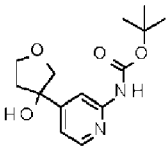
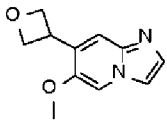
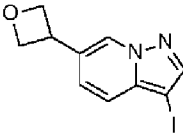
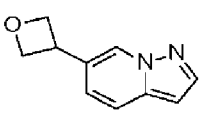
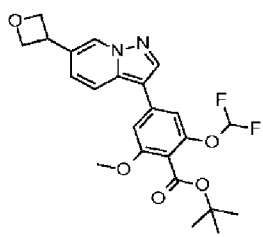
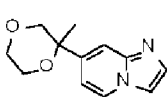
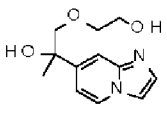
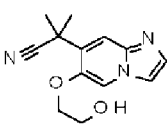
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
142		7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 808744-34-5 + N.º CAS 39267-79-3	A4	174,2	175,2
143		3-hidroxi-3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-propanonitrilo	Int 144	N1	187,2	188,2
144		3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-3-oxopropanonitrilo	N.º CAS 648423-85-2	Ej. 2.31	185,2	186,3
145		3-hidroxi-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-metil-propanonitrilo	Int 64	Ej. 2.32	201,2	201,9
146		3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-oxetan-3-ol	N.º CAS 808744-34-5 + N.º CAS 6704-31-0	A5	190,2	191,3
147		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-1-morfolino-propan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0 + N.º CAS 110-91-8	N3	261,3	262,4
148		3-hidroxi-3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-butanonitrilo	Int 144	N2	201,2	202,4
149		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int150	O	287,4	288,4

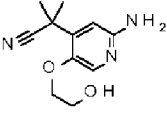
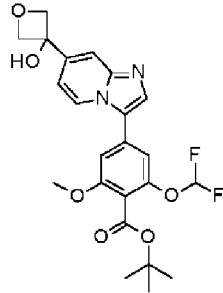
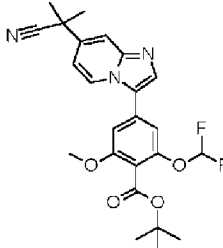
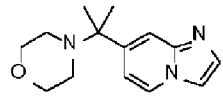
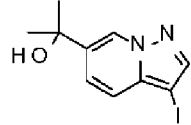
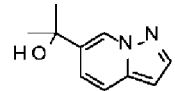
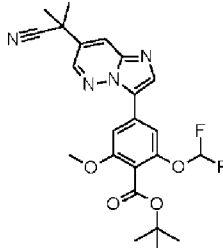
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
150		2-(2-amino-4-piridil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 84249-14-9	A6	263,3	264,4
151		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-1-imidazol-1-il-propan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0 + N.º CAS 288-32-4	N3	242,3	243,4
152		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-1-metoxi-propan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0 + N.º CAS 151-50-8	N3	206,2	207,4
153		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(2-hidroxi-etoxi)imida-zo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 154 + Int 4	E	515,5	516,4
154		2-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-il]oxietanol	Int 155 + N.º CAS 287944-16-5	C	260,3	261,3
155		2-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-il)oxietanol	Int156	Ej. 2.33	212,6	213,2
156		7-cloro-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina	N.º CAS 867131-26-8	0	182,6	182,8 + 185,1

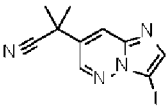
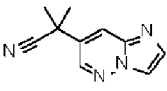
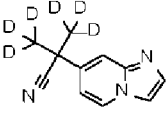
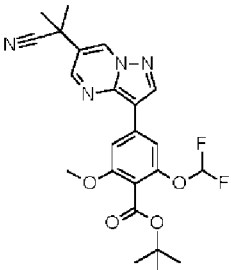
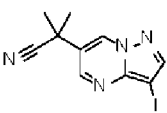
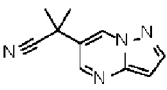
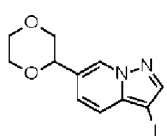
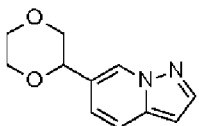
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
157		2-ciano-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-propanoato de metilo	Int 62	Ej. 2.34	229,2	230,2
158		3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-morfolino-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Int159	0	303,4	304,3
159		3-(2-amino-4-piridil)morfolino-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	N.º CAS 84249-14-9	A6	279,3	280,3
160		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-morfolin-3-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida	Comp. 186	M1	458,5	459,4
161		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-3-metoxi-2-metil-propanonitrilo	Int 64	Ej. 2.35	215,3	216,5
162		4-[7-(ciclobutanocarbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 163 + Int 4	E	455,4	456,4
163		ciclobutil(imidazo[1,2-a]piridina-7-il)metanona	N.º CAS 808744-34-5	A5	200,2	201,3

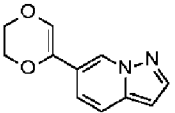
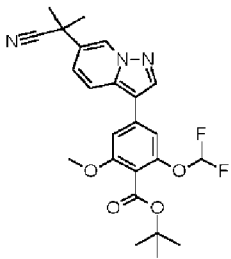
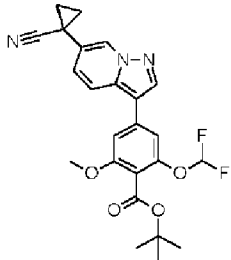
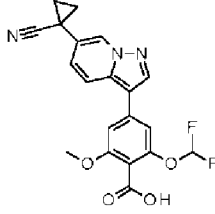
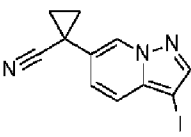
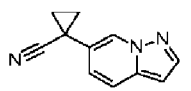
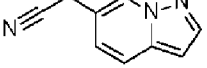
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
164		2-(6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-7-il)-2-metilpropanonitrilo	N.º CAS 942947-94-6	Ej. 2.36	215,1	216,2
165		2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Int 166 + Int 4	E	528,5	529,5
166		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-ilazetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	N.º CAS 84249-14-9	0	273,3	274,4
167		2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzoato de <i>tert</i> -butilo	Int 141 + Int 15	E	460,5	461,4
168		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzoato de <i>tert</i> -butilo	Int 142 + Int 15	E	446,4	447,4
169		2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metilpropanonitrilo	Int 171	B	311,1	312,1

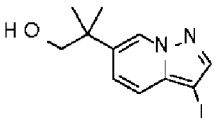
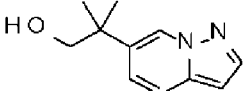
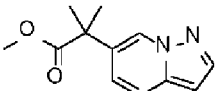
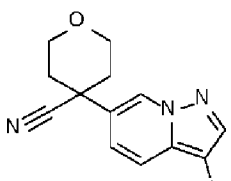
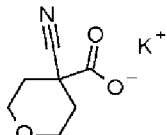
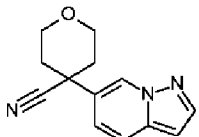
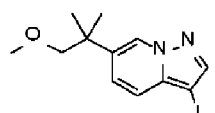
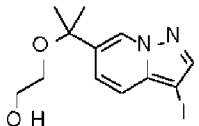
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
170		2-ciano-2-metil-propanoato potásico	N.º CAS 1572-98-1	W	151,2	NA
171		2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanonitrilo	N.º CAS 1264193-11-4 + Int 170	A2	185,2	186,1
172		2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2,4-dimetil-morfolina	Int 173	Ej. 2.37	231,3	232,4
173		1-[2-hidroxietil(metil) amino]-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-propan-2-ol	N.º CAS 1036991-50-0 + N.º CAS 109-83-1	N3	249,3	250,3
174		2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 106 + Int 15	E	448,5	449,4
175		7-(3 -metoxioxetan- 3-il)imidazo[1,2- a]piridina	Int 146	I1	204,2	205,2
176		3 -imidazo[1,2-a]piridina-7-iltetrahidrofuran-3-ol	Int 177	O	204,2	205,4
177		3-(2-amino-4-piridil)tetrahidrofuran-3-ol	Int 178	M1	180,2	181,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
178		N-[4-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2- piridil] carbamato de <i>terc</i> -butilo	N.º CAS 207799-10-8 + N.º CAS 22929-52-8	A7	280,3	281,4
179		6-metoxi-7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2- a] piridina	Int156	A4	204,2	205,2
180		3 -yodo-6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a] piridina	Int181	B	300,1	301,2
181		6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a] piridina	N.º CAS 1264193-11-4	A4	174,2	176,2
182		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int181 + Int 16	C	446,4	447,4
183		7-(2-metil-1,4-dioxan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina	Int 184	Ej. 2.38	218,2	218,9
184		1 -(2-hidroxietoxi)-2-imidazo[1,2- a] piridina-7-il-propan- 2-ol	N.º CAS 1036991-50-0 + N.º CAS 107-21-1	N3	236,3	237,4
185		2-[6-(2-hidroxietoxi)imidazo [1,2-a]piridina-7 -il]-2-metrilpropanonitril o	Int186	0	245,1	246,3

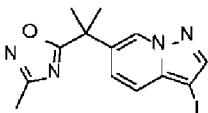
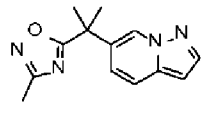
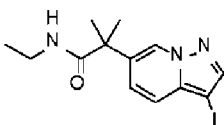
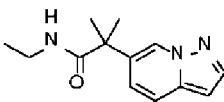
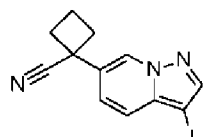
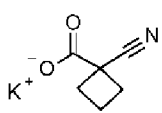
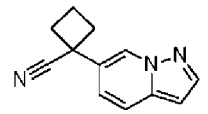
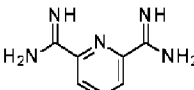
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
186		2-[2-amino-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-piridil]-2-metilpropanonitrilo	N.º CAS 942947-94-6	Ej. 2.39	221,1	222,3
187		2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxi-oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 146 + Int 15	E	462,4	463,4
188		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 58 + Int 15	E	457,4	458,7
189		4-(1-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-1-metil-etil)morfolina	Int 58	Ej. 2.40	245,3	246,3
190		2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)propan-2-ol	Int 191	B	302,1	303,1
191		2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilpropan-2-ol	Int 75	N2	176,1	177,2
192		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 193 + Int 15	E	458,5	459,4

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
193		2-(3 - yodoimidazo[1,2-b]piridazin-7 -il)-2-metil-propanonitrilo	Int 194	B	312,1	313,1
194		2-imidazo[1,2-b]piridazin-7 -il-2-metil-propanonitrilo	N.º CAS 1383481-11-5	A2	186,2	187,3
195		3,3,3-trideuterio-2-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-2-(trideuteriometil)propanonitrilo	Int 62	Ej. 2.41	191,1	191,9
196		4-[6-(1- ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 197 + Int 16	C	458,5	459,3
197		2-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-metil-propanonitrilo	Int 198	B	312,1	312,8
198		2-metil-2-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il-propanonitrilo	N.º CAS 705263-10-1	A2	186,2	187,2
199		6-(1,4-dioxan-2-il)-3- yodo-pirazolo[1,5-a]piridina	Int 200	B	330,1	331,1
200		6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina	Int 201	L	204,2	205,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
201		6-(2,3 -dihidro-1,4-dioxin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina	N.º CAS 1264193-11-4 + N.º CAS 1046811-97-5	C	202,2	203,2
202		4-[6-(1- ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 169 + Int 16	C	457,5	458,3
203		4-[6-(1- cianociclopropil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 205 + Int 16	C	455,4	456,3
204		ácido 4-[6-(1- cianociclopropil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico	Int 203	D1i	399,1	400,2
205		1-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclopropanocarbonitrilo	Int 206	B	309,1	310,1
206		1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclopropanocarbonitrilo	Int 207	Ej. 2.42	183,2	184,2
207		2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilacetnitrilo	N.º CAS 1264193-11-4	A8	157,2	158,2

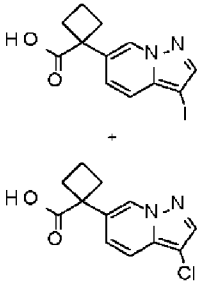
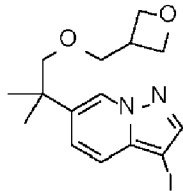
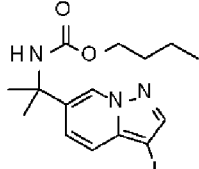
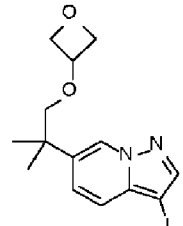
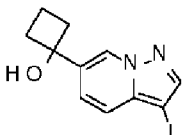
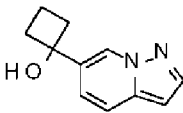
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
208		2-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metilpropan-1-ol	Int 209	B	316,1	316,8
209		2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propan-1-ol	Int 210	N1	190,2	190,9
210		2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-propanoato de metilo	Int 171	Ej. 2.43	218,2	219,3
211		4-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)tetrahidropiran-4-carbonitrilo	Int213	B	353,2	354,1
212		4- cianotetrahidropiran -4-carboxilato potásico	N.º CAS 30431-99-3	W	193,2	NA
213		4-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-tetrahidropiran-4-carbonitrilo	N.º CAS 1264193-11-4 + Int 212	A2	227,3	228,3
214		3 -yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetil -etil)pirazolo[1,5- a] piridina	Int 208	I1	330,2	331,3
215		2-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1- metil etoxi] etanol	Int 216	B	346,2	347,8

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
216		2-(1-metil-1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-etoxi)etanol	Int 191	Ej. 2.44	220,3	222,3
217		2-(difluorometoxi)-4-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 208 + Int 16	C	462,5	NA
218		4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de <i>terc</i> -butilo	Int 211 + Int 16	C	499,5	500,4
219		3-yodo-6-(1-metil-1-metilsulfonil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina	Int 220	B	364,2	365,1
220		6-(1-metil-1-metilsulfonil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina	N.º CAS 474432-61-6	Ej. 2.45	238,3	239,2
221		3-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1-metil-etil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol	Int 222	B	368,2	369,2
222		5-metil-3-(1-metil-1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-etil)-1,2,4-oxadiazol	Int 171	Ej. 2.46	242,3	243,6

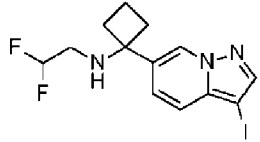
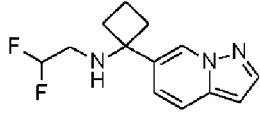
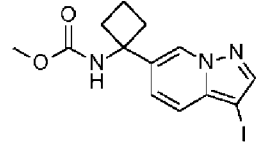
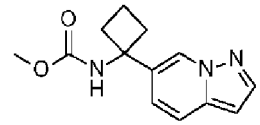
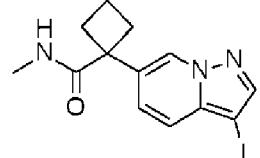
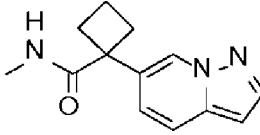
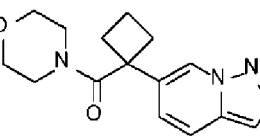
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
223		5-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1- metil-etil]-3- metil-1,2,4-oxadiazol	Int 224	B	368,2	369,2
224		3 -metil-5-(1-metil- 1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-etil)- 1,2,4-oxadiazol	Int 210	Ej. 2.47	242,3	243,3
225		N-etil-2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propanamida	Int 226	B	357,2	358,2
226		N-etil-2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il- propanamida	Int 171	Ej. 2.48	231,3	232,3
227		1-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarbonitril o	Int 229	B	323,1	NA
228		1-cianociclobutanocarboxilato potásico	N.º CAS 28246-87-9	W	163,2	NA
229		1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutanocarbonitrilo	N.º CAS 1264193-11-4 + Int 228	A2	197,2	NA
230		piridina-2,6-dicarboxamida	N.º CAS 2893-33-6	Ej. 2.49	163,2	165,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
231		ácido 4-[6-(4-cianotetrahidropiran -4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico	Int 218	D1i	443,4	444,2
232		ácido 4-[7-(1-ciano-1-metil- etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico	Int 78	D2i	401,4	402,6
233		7-(2-metiloxiran-2-il)imidazo[1,2- a] piridina	N.º CAS 1036991-50-0	N3i	174,2	175,0
234		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metiloxiran-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 76	N3i	429,4	430,4
235		N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida	Int 1	Ej. 2.50	335,2	336,5
236		2-[2-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propoxi] - N,N-dimetil-acetamida	Int215 + N.º CAS 5468-77-9	Ej. 2.51	402,1	402,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
237		2-[2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propoxi]-N-metil-acetamida	Int 215 + N.º CAS 34680-81-4	Ej. 2.52	387,2	388,2
238		1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarboxamida	Int 227	Ej. 2.53	341,1	342,5
239		4-[2-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1-metil etoxi] etil] morfolina	Int 240	B	415,3	416,2
240		4-[2-(1-metil-1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-etoxi)etil] morfolina	Int 191	Ej. 2.54	289,4	290,3
241		2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)propan-2-amina	Int 169	Ej. 2.55	301,1	302,1
242		mezcla de 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanamina / 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanamina	Int 243	Ej. 2.56	221,7 + 313,1	205,2 + 207,2 + 314,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
243		mezcla de ácido 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarboxílico / ácido 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanocarboxílico	Int 238	Ej. 2.57	250,6 + 342,1	251,2 + 253,2 + 341,1
244		6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-a] piridina	Int 208 + N.º CAS 1374014-30-8	Ej. 2.58	386,2	387,2
245		N-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-1- metiletil] carbamato de butilo	Int 169	Ej. 2.59	401,2	402,3
246		6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-iloxi)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-a] piridina	Int 263 + N.º CAS 7748-36-9	Ej. 2.60	372,2	373,2
247		1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanol	Int 248	B	314,1	315,1
248		1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutanol	Int 255	Ej. 2.61	188,2	189,2

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
249		2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil] -4-[6-[1-(2-hidroxiethylamino)-1-metil etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 250 + Int 8	C	492,5	493,4
250		N-[2-[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxietil]-2-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)propan-2-amina	Int 169	Ej. 2.62	459,4	460,3
251		4-[2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propil]morfolina	Int 208	Ej. 2.63	385,2	386,2
252		2-[[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutil] amino] acetonitrilo	Int 253	B	352,2	353,3
253		2-[(1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutil)amino] acetonitrilo	Int 254	Ej. 2.64	226,3	227,3
254		1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutanamina	Int 255	Ej. 2.65	187,2	188,2
255		ácido 1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutanocarboxílico	Int 229	Ej. 2.66	216,2	217,9

Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
256		N-(2,2-difluoroetil)- 1-(3- yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutanamina	Int 257	B	377,2	378,3
257		N-(2,2-difluoroetil)- 1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-ciclobutanamina	Int 254	Ej. 2.67	251,3	252,4
258		N-[1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)ciclobutil]carbamato de metilo	Int 259	B	371,2	372,1
259		N-(1- pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutil)carbamato de metilo	Int 255	Ej. 2.68	245,3	246,3
260		1-(3-yodopirazolo[1,5- a]piridina-6 -il)-N-metil-ciclobutanocarboxamida	Int 261	B	355,2	356,1
261		N-metil-1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-il-ciclobutanocarboxamida	Int 255	Ej. 2.69	229,3	230,3
262		morfolino-(1-pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilciclobutil)metanona	Int 255	Ej. 2.70	285,3	286,3

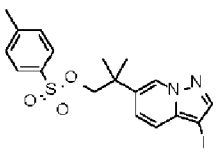
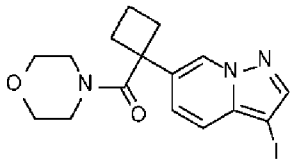
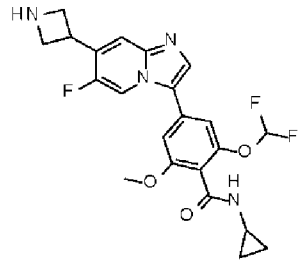
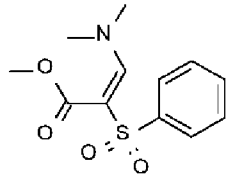
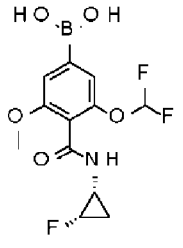
Int N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM med
263		4-metilbencenosulfonato de [2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridina-6-il)-2-metil-propilo]	Int 208	Ej. 2.58	470,3	471,2
264		6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-ilo)etil]-3-yodo- pirazolo[1,5- a] piridina	Int 262	B	411,2	412,3
265		4- [7-(azetidin-3-il) -6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 158	M1	446,4	447,2
266		(E)-2-(bencenosulfonil)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de metilo	N.º CAS 34097-60-4	Ej. 2.71	269,3	270,0
267		ácido [3-(difluorometoxi)- 4- [[(1R,2S)-2-fluorociclopropil] carbamoil] -5-metoxi-fenil]borónico	2-((difluorom etoxi)-N- [(1R,2S)- 2-fluorociclo propil]-6-metoxiben zamida (consúltes e Ej. 2.3.2))	Ej. 2.72	319,0	320,0

Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención.

MP = Material de partida, Mtd = Método, EM Med = Masa medida

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
1		2,6-dimetoxi-4- [5-(1-metil-4-piperidil)benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	Int 53	L	476,5	477,3
2		4-[1- [3,5 -dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil) f enil]benzimidazol- 5-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 52	L	562,6	563,4
3		2,6-dimetoxi-4- [5-(4-piperidil) benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid a	Comp. 2	M1	462,5	463,5
4		4-[5-[1-(cianometil)-4-piperidil]benzimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid a	Comp. 3	12	501,5	502,3
5		2,6-dimetoxi-4-(5 -tetrahidropiran -4-il)benzimidazol- 1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid a	Int 51	L	463,4	464,2

Co mp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
6		2,6-dimetoxi-4- [5-(1- metil-3- piperidil)benzimidazol -1-il]-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzamid a	Int 50	L	476,5	477,5
7		3-[1- [3,5 -dimetoxi-4- (2,2,2- trifluoroetilcarbamoi)l] enil]benzimidazol- 5- il]piperidin-1- carboxilato de <i>terc</i> - butilo	Int 49	L	562,6	563,6
8		2,6-dimetoxi-4- [5-(3- piperidil) benzimidazol-1-il]-N- (2,2,2- trifluoroetil)benzamid a	Comp. 7	M2	462,5	463,2
9		4-[5-[1-(ciano metil)- 3- piperidil]benzimidazol - 1-il]-2,6-dimetoxi-N- (2,2,2- trifluoroetil)benzamid a	Comp. 8	12	501,5	502,4
10		4-[5-(1-ciano-1- metil- etil)benzimidazol-1- il]- 2,6-dimetoxi-N- (2,2,2- trifluoroetil)benzamid a	Int 48 + N.º CAS 753-90-2	D2	446,4	447,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
11		4-[5-(1-ciano-1- metil-etil)- bencimidazol-1-il]- N-ciclopropil -2,6- dimetoxi-benzamida	Int 48 + N.º CAS 765-30-0	D2	404,5	405,4
12		4-[5-(1-ciano-1- metil-etil)bencimidazol-1-il]- N- ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 42	H	440,4	441,4
13		4-[5-(1- cianociclobutil)bencimi dazol-1-il]-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzamida	Int 45 + N.º CAS 753-90-2	D2	458,4	459,4
14		4-[5-(1- cianociclobutil)bencimi dazol-1-il]-N- ciclopropil-2,6- dimetoxibenzamida	Int 45 + N.º CAS 765-30-0	D2	416,5	417,4
15		4-[5-(1- cianoetil)bencimidazol -1-il]-2,6- dimetoxi-N- (2,2,2- trifluoroetil)benzamida	Int 54	Ej. 2.73	432,4	433,2

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
16		4-[3 [3,5 -dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 55	L	562,6	564,0
17		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 56 + N.º CAS 753-90-2	D2	446,4	447,3
18		2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidin- 1-carbonil)-3,5- dimetoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 56 + N.º CAS 679431-52-8	D2	440,4	441,3
19		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclo propil-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 57 + Int 7	C	440,4	441,8
20		2-[3-(8-metoxi-1- oxo-3,4-dihidro- 2H-isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 57 + Int 26	C	360,4	361,3

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
21		3-[3,5 -dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo [1,2-a]piridina-7 -il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 59	L	562,6	564,0
22		2,6-dimetoxi-4- [7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] - N-(2,2,2-trifluoroetil)benza mida	Int 60	L	476,5	477,6
23		2,6-dimetoxi-4- [7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] - N-(2,2,2-trifluoroetil)benza mida	Comp. 21	M1	462,5	463,3
24		2,6-dimetoxi-4- [7-(1-metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] - N-(2,2,2-trifluoroetil)benza mida	Comp. 23	K1	476,5	477,4
25		2-[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin -6-il]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metrilpropanonitrilo	Comp. 20	Ej. 2.74	442,4	443,9

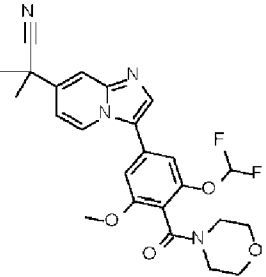
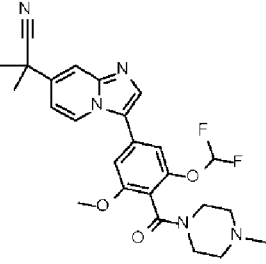
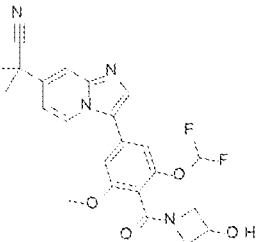
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
26		4-[7-(1-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 63 + Int 7	C	426,4	427,7
27		4-[7-(1-ciano-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 65 + Int 7	C	454,5	455,9
28		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxibenzamida	Int 56 + N.º CAS 765-30-0	D2	404,5	405,3
29		4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxibenzamida	Int 66 + N.º CAS 765-30-0	D1ii	422,5	423,6

Comp N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
30		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il] -N -etil-2,6- dimetoxibenzamida	Int 56 + N.º CAS 75-04-7	D2	392,5	393,4
31		4-[7-(2-amino-1,1- dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il] -N -etil-2,6-dimetoxi- benzamida	Int 66 + N.º CAS 75-04-7	D1ii	410,5	411,5
32		N-(cianometil)- 4-[7-(1- ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2- a]piridina-3-il]-2,6- dimetoxi-benzamida	Int 56 + N.º CAS 6011-14-9	D2	403,4	404,3
33		4-[7-(1- cianociclopropil) imidazo[1,2- a] piridina-3-il] -N - ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 68 + Int 7	C	438,4	439,2

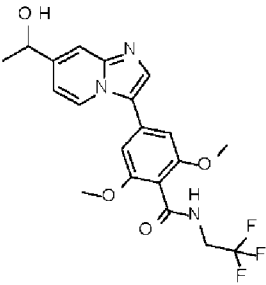
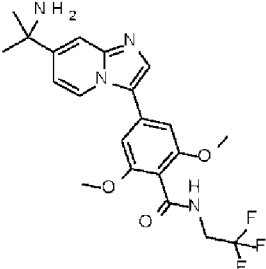
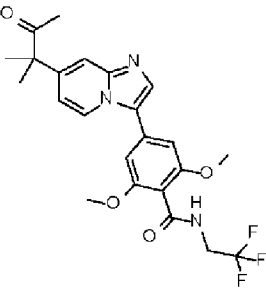
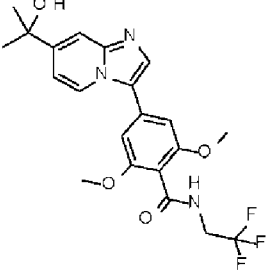
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
34		4-[7-(1-cianociclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 74 + Int 7	C	452,5	453,5
35		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76	N2	431,4	432,7
36		4-[7-(1-alil-1-ciano-but-3-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 72 + Int 7	C	492,5	493,8
37		2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid a	Int 77	L	463,4	464,3
38		2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 39093-93-1	D2	518,5	519,9

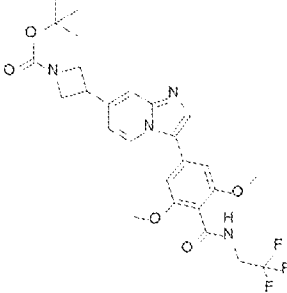
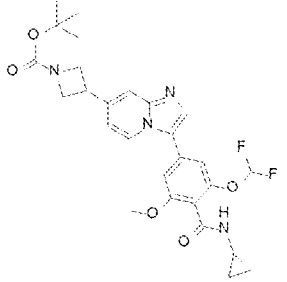
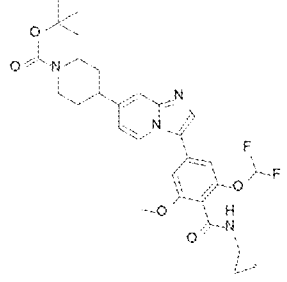
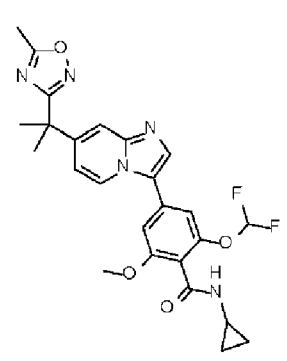
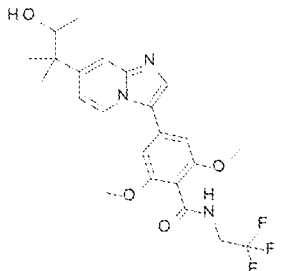
Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
39		4-[7-(1-ciano-1- metil- etil)imidazo [1,2- a]piridina-3-il]-N- (ciclopropil metil)-2- (difluoro metoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 2516-47- 4	D2	454,5	455,3
40		4-[7-(1-ciano-1- metil- etil)imidazo [1,2- a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-N-etil-6-metoxi- N- metil-benzamida	Int 78 + N.º CAS 624-78-2	D2	442,5	443,3
41		2-[3-[3-(difluoro metoxi)- 4-(4- hidroxipiperidin- 1- carbonil)-5- metoxi- fenil]imidazo[1,2-a] piridina-7-il]-2- metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 5382-16- 1	D2	484,5	485,3
42		4-[7-(1-ciano-1- metil- etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-N-(2- morfolinoetil)benzamida	Int 78 + N.º CAS 2038-03- 1	D2	513,5	514,3
43		4-[7-(1-ciano-1- metil- etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-N-(oxetan-3- il)benzamida	Int 78 + N.º CAS 21635- 88-1	D2	456,4	457,2

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
44		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-(3- hidroxipropil)-6-metoxibenzamida	Int 78 + N.º CAS 156-87-6	D2	458,5	459,3
45		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(3 - metoxipropil)benzami da	Int 78 + N.º CAS 5332-73-0	D2	472,5	473,3
46		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenil]imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 4045-24-3	D2	498,5	499,3
47		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 4-(3,3- difluoropirrolidin -1-carbonil)-5- metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 163457-23-6	D2	490,5	491,2

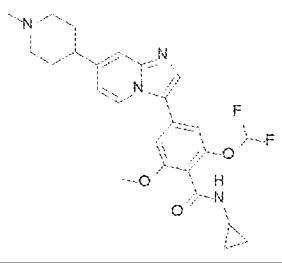
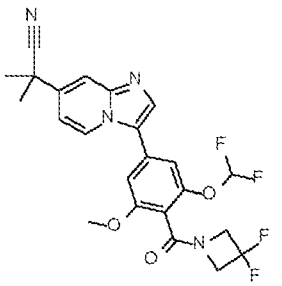
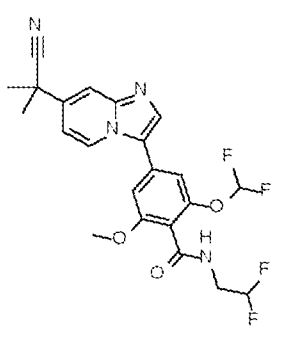
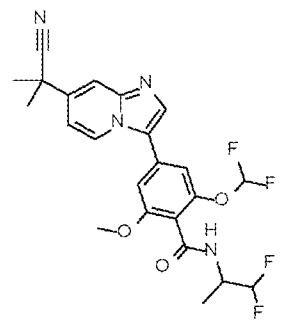
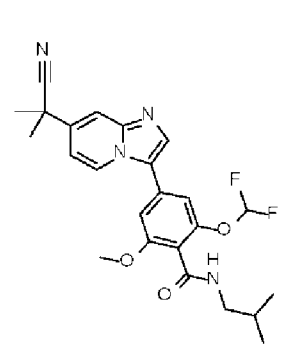
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
48		2-[3-[3-(difluoromethoxy)- 5-metoxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenil] imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2-metrilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 110-91-8	D2	470,5	471,2
49		2-[3-[3-(difluoromethoxy)- 5-metoxi-4-(4-metilpiperazin- 1-carbonil)fenil] imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2-metrilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 109-01-3	D2	483,5	484,3
50		2-[3-[3-(difluoromethoxy)- 4-(3-hidroxiazetidin- 1-carbonil)-5- metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metrilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 18621-18-6	D2	456,4	457,2

Comp . N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
51		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-4-(2-oxa-6-azaespiro [3,3]heptano- 6-carbonil)fenil] imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 174-78-7	D2	482,5	483,2
52		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]benzamida	Int 78 + N.º CAS 612511-81-6	D2	494,5	495,2
53		4-[7-(1-cianociclopentil)imidazo [1,2- a] piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 70 + Int 7	C	466,5	467,3

Co mp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
54		4-[7-(1-hidroxi- etil)imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzami da	Int 81	N1	423,4	424,2
55		4-[7-(1-amino-1- metiletil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzami da	Int 79 + Int 24	E	436,4	437,8
56		4-[7-(1,1-dimetil- 2- oxo- propil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il] - 2,6- dimetoxi-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzami da	Int 80 + Int 24	E	463,4	464,7
57		4- [7-(1-hidroxi-1- metil- etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2,6- dimetoxi-N-(2,2,2- trifluoroetil)benzami da	Int 81	N2	437,4	438,6

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
58		3-[3-[3,5 -dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)fenil]imidazo [1,2-a]piridina-7 -il]azetidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 82 + Int 24	E	534,5	534,9
59		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 84 + Int 7	C	528,5	529,0
60		4-[3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3- (difluorometoxi)- 5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 85	L	556,6	557,4
61		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7 -[1 - metil-1-(5- metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 19	Ej. 2.75	497,5	498,7
62		4-[7-(2-hidroxi- 1,1-dimetil-propil)imidazo[1,2 -a]piridina-3-il] - 2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Comp. 56	N1	465,5	466,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
63		4-[7-(1- acetilazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N - ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 87	Ej. 2.76	470,5	471,3
64		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)- 5-metoxi- fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 88	L	556,6	557,9
65		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 64	M2	456,5	457,3
66		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 60	M2	456,5	457,3
67		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1- metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 65	K1	470,5	471,5

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
68		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 66	K1	470,5	471,5
69		2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 288315-03-7	D2	476,4	477,8
70		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(2,2-difluoroetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 79667-91-7	D2	464,4	465,8
71		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-6-metoxibenzamida	Int 78 + N.º CAS 1384427-90-0	D2	478,4	479,7
72		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-isobutil-6-metoxibenzamida	Int 78 + N.º CAS 78-81-9	D2	456,5	457,8

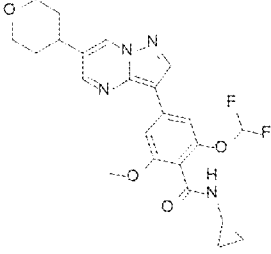
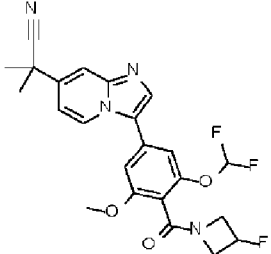
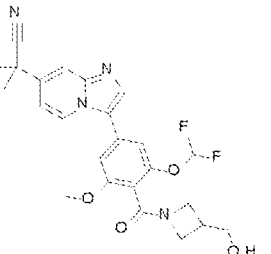
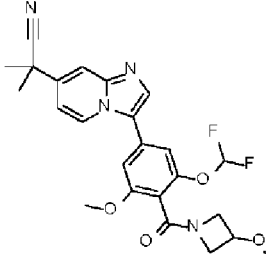
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
73		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-(1,1- dioxotietan-3-il) - 6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 1422344- 24-8	D2	504,5	505,7
74		2-[3-[4-(3- ciclopropil-3- hidroxi-azetidin- 1- carbonil)-3-(difluorometoxi)- 5- metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2- metrilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 848192- 93-8	D2	496,5	497,8
75		2-[3-[3-(difluoro metoxi)-4-[3- hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin - 1-carbonil]-5- metoxi-fenil]imidazo[1,2-a] piridina-7-il]-2-metil- propanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 848192- 96-1	D2	524,4	526,0
76		2-[3-[3-(difluoro metoxi)-5-metoxi-4- [3-(trifluorometil)azetidin- 1 - carbonil]fenil]imidazo[1 ,2-a] piridina-7-il]-2- metil- propanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 1221272- 90-7	D2	508,4	509,8
77		1-[4-[7-(1-ciano- 1 - metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-6- metoxi-benzoil] azetidin-3-carbonitrilo	Int 78 + N.º CAS 345954- 83-8	D2	465,5	466,8

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
78		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-N-iso propil-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 75-31-0	D2	442,5	443,8
79		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluoro ciclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int188 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	458,4	459,7
80		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-N-(1-isopropilciclopropil)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 1215107-56-4	D2	482,5	483,9
81		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-N-[1 -(metoxi metil)ciclopropil]benz amida	Int 78 + N.º CAS 1220040-06-1	D2	484,5	485,8

Co mp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
82		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N-(ciclopropil metil)-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-N-metil-benzamida	Int 78 + N.º CAS 18977- 45-2	D2	468,5	469,7
83		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1-etil ciclopropil)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 174886- 06-7	D2	468,5	469,8
84		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil - 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N- metil-benzamida	Int 78 + N.º CAS 5163-20- 2	D2	454,5	455,7
85		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil) benzamida	Int 78 + N.º CAS 165253- 31-6	D2	484,5	485,8

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
86		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-N-tetrahidrofuran-3-il-benzamida	Int 78 + N.º CAS 204512-94-7	D2	470,5	471,7
87		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 1306603-98-4	D2	484,5	485,7
88		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(3,3-difluorociclobutil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 791061-00-2	D2	490,5	491,8
89		2-[3-[3-(difluoro metoxi)-4-(3-etinil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 1408076-23-2	D2	480,5	481,8

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
90		4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-(ciclobutil metil)-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 4415-83-2	D2	468,5	469,8
91		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 89	K1	442,5	443,3
92		N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 21436-03-3	D2	497,5	498,8
93		4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 19	Ej. 2.77	444,5	445,3
94		N-[1-[4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoil]azetidin-3-il]carbamato de terc-butilo	Int 78 + N.º CAS 91188-13-5	D2	555,6	556,8

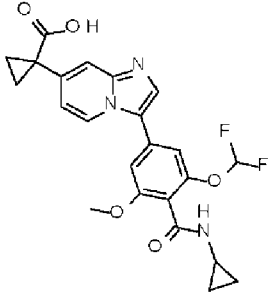
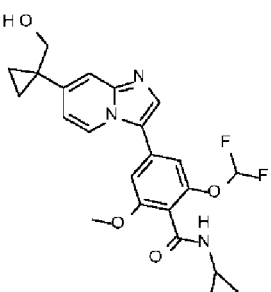
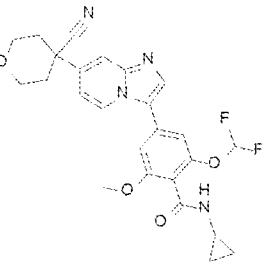
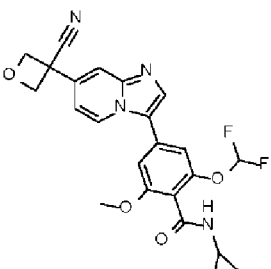
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
95		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-tetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida	Int 90	L	458,5	459,3
96		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 4-(3-fluoroazetidin- 1-carbonil)-5- metoxi fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 617718- 46-4	D2	458,4	459,3
97		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 4-[3-(hidroximetil)azetidin-1- carbonil]-5- metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 928038- 44-2	D2	470,5	471,3
98		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-4-(3-metoxiazetidin- 1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 148644- 09-1	D2	470,5	471,8

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
99		2-[3-[3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-4-(6- metil-2,6- diazaespiro [3,3]heptano-2- carbonil)fenil] imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2- metrilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 1203567 -11-6	D2	495,5	496,8
100		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -(1- ciclopropil- 2,2,2- trifluoro-etil)-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 75702- 99-7	D2	522,5	523,7
101		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N-(1- ciclopropiletil)-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 78 + N.º CAS 42390- 64-7	D2	468,5	469,8

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
102		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida	Int 78 + N.º CAS 6246-05-5	D2	470,5	471,7
103		2-[3-[4-(3-amino azetidin-1-carbonil)-3-(difluoro metoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo [1,2-a]piridina-7 -il]-2-metil- propanonitrilo	Comp. 94	M1	455,5	456,3
104		2-[3-[3-(difluoro metoxi)-5-metoxi-4-(2-metilazetidin-1-carbonil)fenil] imidazo [1,2-a]piridina-7-il]-2-metil-propanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 11521 13-37-5	D2	454,5	455,3
105		2-[3-[3-(difluoro metoxi)-4-[2-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil] -5- metoxi-fenil]imidazo[1,2-a] piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 78 + N.º CAS 25027 4-91-0	D2	470,5	471,3

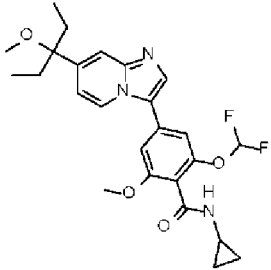
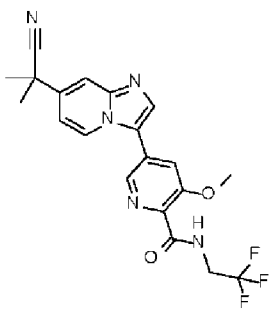
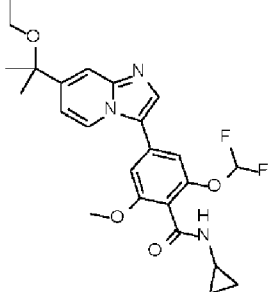
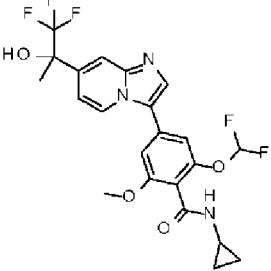
Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
106		4-[7-(1-amino-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 19	V	430,4	431,3
107		4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamid a	Int 36 + N.º CAS 4295-99- 2	A9	488,5	489,3
108		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida	Int 92	L	457,5	458,3
109		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)benzamida	Int 93 + Int 4	E	458,5	459,7

Co mp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
110		4-[7-(3-cianoazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 95	M1	453,4	454,3
111		2-[3-(7-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-2-metilpropanonitrilo	Int 58 + N.º CAS 20870- 90-0	E	346,4	347,3
112		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5-a]piridina-3-il)benzamida	Int 97 + Int 7	C	457,5	458,3
113		1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]ciclopropanocarboxilato de metilo	Int 100 + Int 4	E	471,5	472,6

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
114		ácido 1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]ciclopropanocarboxílico	Comp. 113	D2i	457,4	458,5
115		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(hidroxil metil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 114	Ej. 2.78	443,4	444,4
116		4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 101 + Int 4	E	482,5	483,4
117		4-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 102 + Int 4	E	454,4	455,3

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
118		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]benzamida	Int 103 + Int 4	E	446,4	447,6
119		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-1- metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 104 + Int 4	E	432,4	433,6
120		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 105 + Int 4	E	445,5	446,5
121		4-[7-(3-ciano-1- metil-azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 107 + Int 4	E	467,5	468,5

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
122		4-[7-(1-acetil-3- ciano-azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 108	J	495,5	496,5
123		4-[7-(3-cianotetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 111 + Int 4	E	468,5	469,3
124		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-etil-1- hidroxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int112 + Int 4	E	459,5	460,5
125		5-[7-(3- cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida	Int 109 + Int 102	E	431,4	432,5

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
126		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-etil-1- metoxi-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int110 + Int 4	E	473,5	474,5
127		5-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida	Int 58 + Int 109	E	417,4	418,5
128		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-etoxi-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 113 + Int 4	E	459,5	460,5
129		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1- hidroxi-1-metil -etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int114 + Int 4	E	485,4	486,4

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
130		4-[7-(3- cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 115 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	472,4	473,4
131		2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7 -il] - 2,2-difluoroacetato de metilo	Comp. 132	Ej. 2.79	481,4	482,4
132		ácido 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)- 5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]- 2,2-difluoro-acético	Int116 + Int 4	Ej. 2.80	467,4	468,4
133		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-fluoro-1- metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int117 + Int 4	E	433,4	434,2

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
134		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-tetrahidropiran-4-il-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int118 + Int 4	E	501,5	502,5
135		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int119 + Int 4	E	459,5	460,3
136		N-ciclopropil-4-[7-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 131	Ej. 2.81	453,4	454,4
137		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 120 + Int 4	E	445,5	446,5

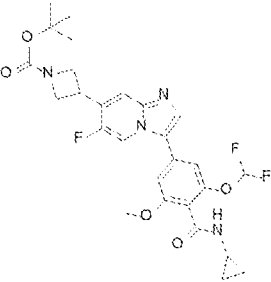
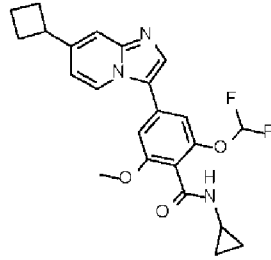
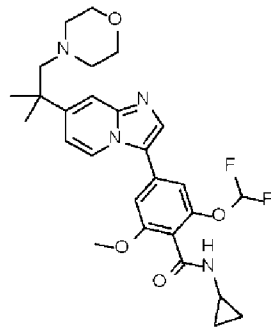
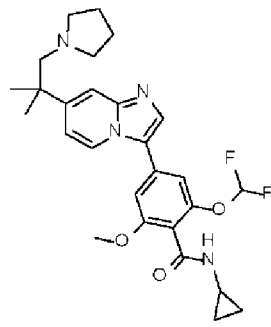
Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
138		N-ciclopropil-4-[7-(1-ciclopropil- 1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 121 + Int 4	E	457,5	458,4
139		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 122 + Int 4	E	486,5	487,3
140		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76	N1	417,4	418,3
141		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolino-4-carbonil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 114 + N.º CAS 110-91-8	D1ii	526,5	527,5

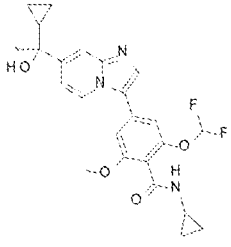
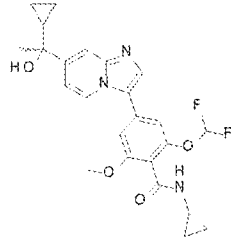
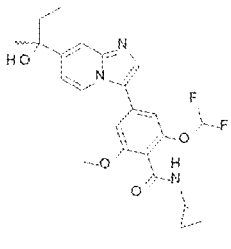
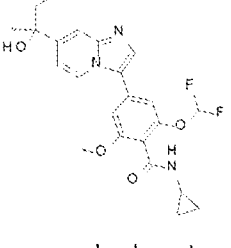
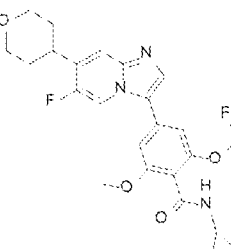
Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
142		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-metoxietilcarbamoil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 114 + N.º CAS 109-85-3	D1ii	514,5	516,4
143		N-ciclopropil-4-[7-[1-(diethylcarbamoil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 114 + N.º CAS 109-89-7	D1ii	512,5	513,3
144		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(3- hidroxiazetidin-1-carbonil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 114 + N.º CAS 45347-82-8	D1ii	512,5	513,6
145		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolinometil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 123	Ej. 2.82	512,5	513,6

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
146		N-ciclopopil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(1-piperidil)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 76 + N.º CAS 110-89-4	K2	484,5	485,4
147		N-ciclopopil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)cicl opopil] imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 114 + N.º CAS 141-43-5	D1ii	500,5	501,5
148		N-ciclopopil-4 - [7-[1-(dietilamino)etil]imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 109-89-7	K2	472,5	473,3
149		N-ciclopopil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-(isopropilamino)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76 + N.º CAS 75-31-0	K2	458,5	459,3

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
150		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(2-hidroxi- 1,1-dimetil -etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 124 + Int 4	E	445,5	446,5
151		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1- [(isopropilamino) metil] ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 123 + N.º CAS 75-31-0	K3	484,5	485,5
152		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7 -(1 -(2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il)etil)imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 76 + N.º CAS 174-78-7	K2	498,5	499,3
153		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-pirrolidin-1-ilet)ilimidazo[1, 2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 76 + N.º CAS 123-75-1	K2	470,5	471,3

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
154		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-(2-hidroxietil(metil)amino)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76 + N.º CAS 109-83-1	K2	474,5	475,5
155		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-(3- hidroxiazetidin-1-il)etil]imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 18621-18-6	K2	472,5	471,3
156		N-ciclopropil-4-[7-[1-(3,3-difluoro azetidin-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 288315-03-7	K2	492,5	499,3
157		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76 + N.º CAS 1313584-92-7	K2	516,5	517,5

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
158		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluoro metoxi)-5-metoxi-fenil]-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-7-il]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 125 + Int 4	E	546,5	547,5
159		4-(7-ciclobutilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 127 + Int 4	E	427,4	428,3
160		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1,1-dimetil- 2-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 128 + Int 4	E	514,6	515,5
161		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1,1-dimetil- 2-pirrolidin-1-il-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 130 + N.º CAS 123-75-1	K3	498,6	499,4

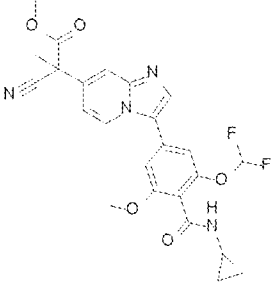
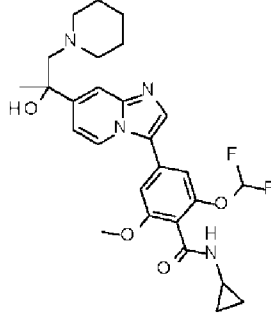
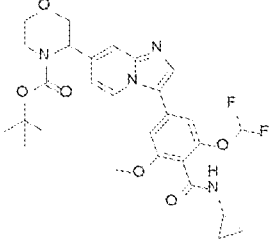
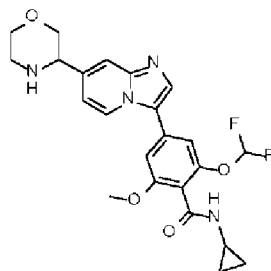
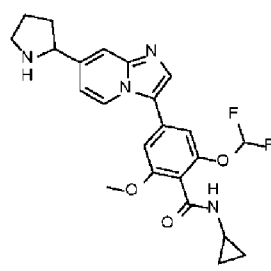
Co mp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
162	 primer eluyente	N-ciclopropil-4-[7-(1-ciclopropil- 1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 138	Ej. 2.83	457,5	458,2
163	 segundo eluyente	N-ciclopropil-4-[7-(1-ciclopropil- 1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 138	Ej. 2.83	457,5	458,3
164	 primer eluyente	N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 137	Ej. 2.84	445,5	446,3
165	 segundo eluyente	N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 137	Ej. 2.84	445,5	446,3
166		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-(6-fluoro-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-6-metoxibenzamida	Int 131	L	475,5	476,3

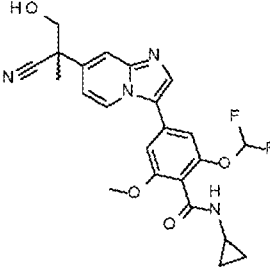
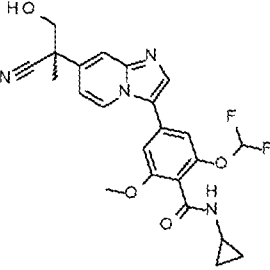
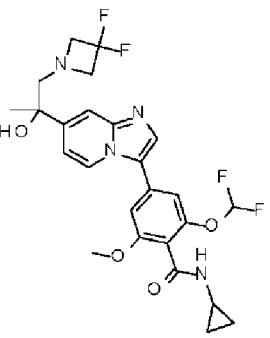
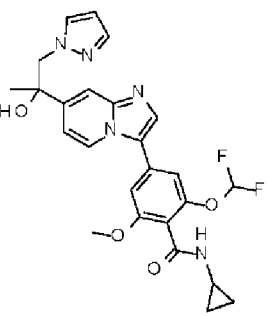
Comp . N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
167		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-metoxi-7-tetrahidropiran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida	Int 133	L	487,5	488,4
168		4-(7-ciclobutil-6-fluoroimidazo[1,2- a] piridina-3-il) -N - ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int136 + Int 4	E	445,4	446,3
169		4-[7-(1-acetilazetidin- 3-il)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil - 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 265	J	488,5	489,3
170		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int137 + Int 4	E	473,5	474,4

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
171		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 188	K1	456,5	457,4
172		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 140	N1	459,5	460,4
173		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi ciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 141 + Int 4	E	443,4	444,3
174		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 142 + Int 4	E	429,4	430,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
175		4-[7-(2-ciano-1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 143 + Int 4	E	442,4	443,4
176		4-[7-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 145 + Int 4	E	456,4	457,3
177		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxi oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 146 + Int 4	E	445,4	446,4
178		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-2-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 147 + Int 4	E	516,5	517,4

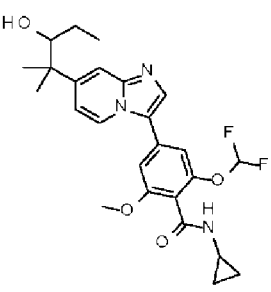
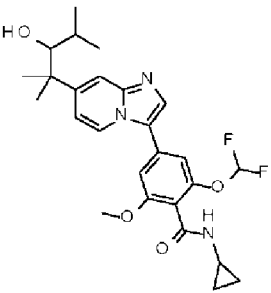
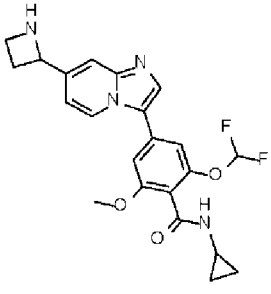
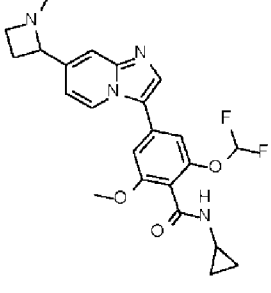
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
179		4-[7-(2-ciano-1- hidroxi-1-metil -etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 148 + Int 4	E	456,4	457,3
180		2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int 149 + Int 4	E	542,6	543,5
181		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-2-imidazol-1-il-1- metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int151 + Int 4	E	497,5	498,4
182		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 152 + Int 4	E	461,5	462,4
183		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[6-(2-hidroxietoxi)-7 -tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 153	L	517,5	518,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
184		2-ciano-2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]propanoato de metilo	Int157 + Int 4	E	484,5	485,3
185		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-hidroxi-1-metil-2-(1-piperidil)etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76 + N.º CAS 110-89-4	N3	514,6	515,5
186		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridina-7-il]morfolino-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Int158 + Int 4	E	558,6	559,4
187		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-morfolin-3-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida	Comp. 186	M1	458,5	459,4
188		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-pirrolidin-2-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzamida	Comp. 180	M1	442,5	443,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
189	 primer eluyente	4-[7-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 176	Ej. 2.85	456,4	457,3
190	 segundo eluyente	4-[7-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 176	Ej. 2.85	456,4	457,3
191		N-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-hidroxi-1-metil-etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 288315-03-7	N3	522,5	523,4
192		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-2-pirazol-1-il-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 288-13-1	N3	497,5	498,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
193		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-metilmorfolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 160	12	472,5	473,4
194		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1 -hidroxi-1-metil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 76 + N.º CAS 288-88-0	N3	498,5	499,4
195		4-[7-(1-ciano-2-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 161 + Int 4	E	470,5	471,4
196		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1 -(2-metoxietil) pirrolidin-2-il]imidazo [1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 188	12	500,5	501,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
197		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(1-isopropil pirrolidin-2-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 188	Ej. 2.86	484,5	485,5
198		4-[7-(1-acetilpirrolidin-2-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil - 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 188	J	484,5	485,4
199		4-[7-[ciclobutil(hidroxi)metil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il] - N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 162	N1	457,5	458,4
200		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil - 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 164 + Int 4	E	470,5	471,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
201		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(2-hidroxi- 1,1-dimetil -butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 140	Ej. 2.87	473,5	474,4
202		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(2-hidroxi- 1,1, 3 - trimetil- butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 140	Ej. 2.87	487,5	488,5
203		4-[7-(azetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N - ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 165	M1	428,4	429,4
204		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 203	K1	442,5	443,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
205		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(1-hidroxi ciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 167 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	461,4	462,4
206		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 168 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	447,4	448,4
207		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-fluoro oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Comp. 177	T	447,4	448,4
208		4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 169 + Int 7	C	440,4	441,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
209		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-[1-hidroxi-2-[2-hidroxi-etil (metil)amino] -1-metil-etil]imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 76 + N.º CAS 109-83-1	N3	504,5	505,5
210		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[7-(2,4-dimetil morfolin-2-il) imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 172 + Int 4	E	486,5	487,5
211		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil] -4-[7-(1-hidroxi- 1 -metil-etil)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 174 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	449,4	450,4
212		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-metoxioxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 175 + Int 4	E	459,4	460,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
213		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3 - hidroxitetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 176 + Int 4	E	459,4	460,4
214		2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,4-dimetilmorfolin -2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 172 + Int 22	E	528,5	529,4
215		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-metoxi-7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 179 + Int 4	E	459,4	460,4
216		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int180 + Int 7	C	429,4	430,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
217		4-[7-(3- clorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 177	Ej. 2.88	463,9	464,3
218		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int 182 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	447,4	448,3
219		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil) pirazolo [1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R, 2S)-2-fluorociclo propil]-6-metoxi-benzamida	Int 169 + Int 8 o N.º CAS 1264193-11-4	C o Ej. 2.89	458,4	459,4 o 459,1
220		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-1,4-dioxan- 2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]benzamida	Int 183 + Int 4	E	473,5	474,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
221		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)-6-(2- hidroxietoxi)imidazo [1,2-a]piridina-3-il]-N- ciclo propil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida	Int 185 + Int 4	E	500,5	501,4
222		N-ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-4-[7-(3- morfolinooxetan-3- il)imidazo[1,2- a]piridina-3- il]benzamida	Comp. 217	Ej. 2.90	514,5	515,4
223		2-(difluorometoxi)-N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil] -4- [7-(3- hidroxioxetan- 3-il)imidazo [1,2- a]piridina-3-il]-6- metoxibenzamida	Int187 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	463,4	464,3
224		2-(difluorometoxi)-N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil] -4- [7-(3- fluorooxetan-3- il)imidazo [1,2- a]piridina-3-il]-6- metoxibenzamida	Comp. 223	T	465,4	466,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
225		mezcla de 4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2R)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida / 4- [7(1-ciano-1-metil- etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)- N- [(1S,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int188 + N.º CAS 1799439- 05-6	D1i + D1ii	458,4	459,4
226		N-ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-4-[7-(1- metil-1- morfolino- etil)imidazo[1,2- a]piridina-3-il]benzamida	Int189 + Int 4	E	500,5	501,4
227		2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil] -4-[6-(1- hidroxi- 1-metil - etil)pirazolo[1,5- a]piridina-3-il]-6- metoxibenzamida	Int 190 + Int 8	C	449,4	450,3

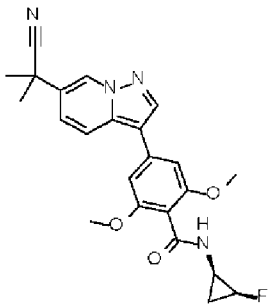
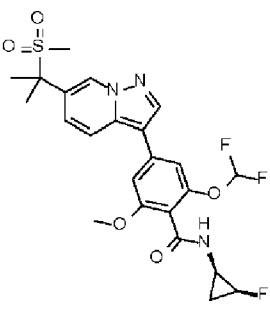
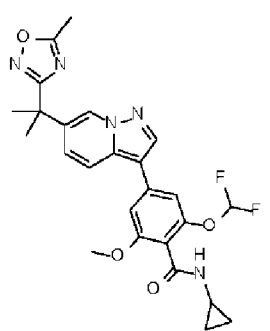
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
228		4-[7-(1-ciano-1- metil-etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]- 2-(difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 192 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1ii	459,4	460,7
229		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1 - metil-1-(oxetan- 2-il)etil]imidazo[1, 2-a]piridina-3-il]benzamida	Comp. 150	Ej. 2.91	471,5	472,4
230		4-[7-[1-ciano- 2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil) etil]imidazo[1,2-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 195 + Int 4	E	446,5	447,4
231		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il] - 2-(difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 196 + N.º CAS 143062-84-4	D1i + D1iii	459,4	460,4

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
232		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 199 + Int 4	C	459,4	460,3
233		mezcla de 4-[6-(1-ciano-1- metil- etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida / 4-[6(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 202 + N.º CAS 143062- 73-1	D1i + D1ii	458,4	459,4
234		4-[6-(1 -ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 202 + N.º CAS 185225- 84-7	D1i + D1ii	458,4	459,4

Com p. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
235		4-[6-(1- cianociclopropil) pirazolo[1,5-a]piridina-3- il]-2-(difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 204 + N.º CAS 143062- 84-4	D1ii	456,4	457,3
236		N-ciclopropil-2- (difluorometoxi)- 4-[6-(2- hidroxi- 1,1-dimetil- etil)pirazolo[1,5-a]piridina- 3-il]-6-metoxibenzamida	Int 208 + Int 7	C	445,5	447,3
237		4-[6-(4- cianotetrahidropiran-4- il)pirazolo[1,5-a] piridina- 3-il]-N - ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6-metoxi- benzamida	Int 211 + Int 7	C	482,5	483,4
238		N-ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6-metoxi- 4-[6-(2-metoxi-1,1- dimetil-etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il]benzamida	Int 214 + Int 7	C	459,5	460,7

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
239		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[6-[1-(2-hidroxietoxi)-1-metil etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int215 + Int 7	C	475,5	476,3
240		2- (difluorometoxi)- 4-[6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il] -N - [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 199 + Int 8	C	477,4	478,4
241		mezcla de 4-[6-(1 - ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida / 4-[6(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 202 + N.º CAS 1799439-05-6	D1i + D1ii	458,4	459,4

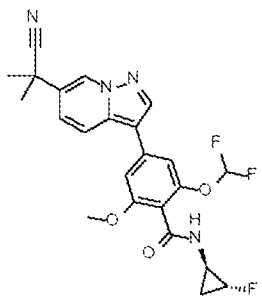
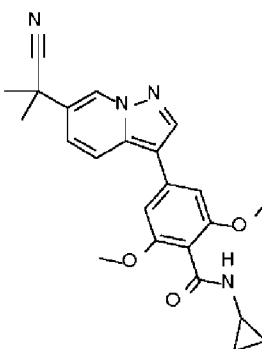
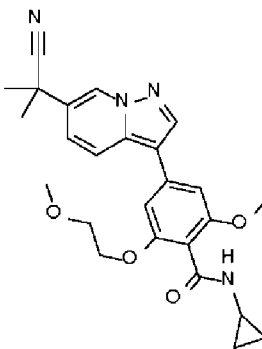
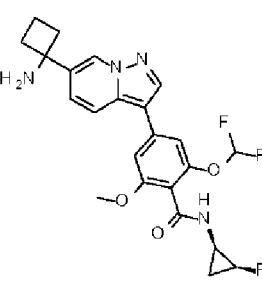
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
242		2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 217 + N.º CAS 143062- 84-4	D1i + D1iii	463,4	464,8
243		4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 218 + N.º CAS 143062- 84-4	D1i + D1iii	500,5	501,2
244		4-[6-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-N-(ciclopropil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 169 + Int 7	Ej. 2.92	458,5	459,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
245		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il] -N - [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-2,6- dimetoxi-benzamida	Int 169 + Int 11	C	422,5	423,3
246		2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-4-[6-(1-metil-1- metilsulfonil-etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il]benzamida	Int 219 + Int 8	C	511,5	512,2
247		N-ciclopropil-2- (difluorometoxi)-6- metoxi-4-[6-(1 - metil-1- (5- metil-1,2,4- oxadiazol-3- il)etil)pirazolo[1,5- a]piridina-3- il]benzamida	Int 221 + Int 7	C	497,5	498,4

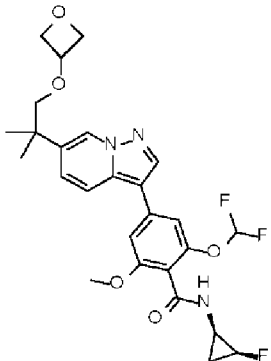
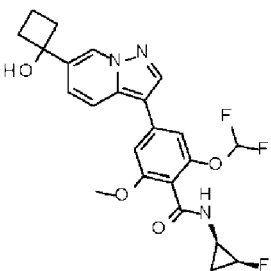
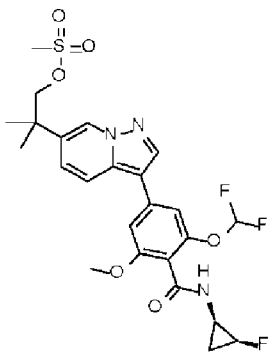
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
248		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-[1 - metil-1-(3 - metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int 223 + Int 7	C	497,5	498,4
249		N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)- 4-[6-[2-(etilamino)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-6-metoxibenzamida	Int 225 + Int 7	C	486,5	487,3
250		4-[6-(1-cianociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 227 + Int 8	C	470,4	471,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
251		2- (difluorometoxi)- 4- [6-[2-[2-(dimetilamino)- 2-oxo-etoxi] -1,1- dimetil etil]pirazolo[1,5- a] piridina-3-il] -N - [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 236 + Int 8	C	548,6	549,3
252		4-[6-(1-ciano-1- metil- etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il] -N - ciclopropil-2-fluoro-6- metoxi-benzamida	Int 235 + Int 169	C	392,4	393,3
253		2- (difluorometoxi)- 4- [6-[1, 1-dimetil- 2-[2- (metilamino)-2- oxo- etoxi]etil] pirazolo[1,5- a]piridina-3-il]-N- [(1R,2S)- 2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 237 + Int 8	C	534,5	535,3

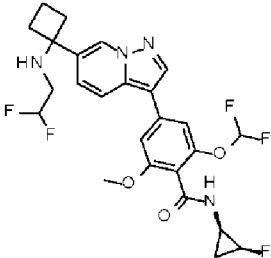
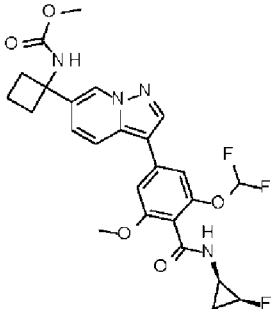
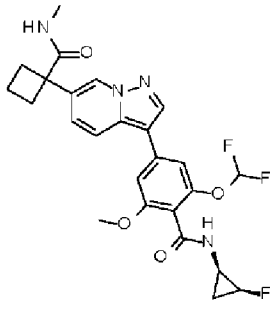
Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
254		4-[6-(1-carbamoylciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 238 + Int 8	C	488,5	489,3
255		2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(2-morfolinoetoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int 239 + Int 8	C	562,6	563,3
256		4-[6-(1-amino-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 241 + Int 8	C	448,4	449,3
257		4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-(2-fluorociclopropil) - 6-metoxi-benzamida	Comp. 241	Ej. 2.93	458,4	459,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
258	Enantiómero OR  segundo eluyente	4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-(2-fluorociclopropil) -6-metoxi-benzamida	Comp. 241	Ej. 2.93	458,4	459,3
259		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2,6-dimetoxibenzamida	Comp. 252 + N.º CAS 124-41-4	Ej. 2.94	404,5	405,4
260		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il] -N -ciclopropil-2-metoxi-6-(2-metoxietoxi) benzamida	Comp. 252 + N.º CAS 109-86-4	Ej. 2.95	448,5	449,4
261		4-[6-(1-aminociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)- N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 242 + Int 8	C	460,4	461,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
262		2-(difluorometoxi)- 4-[6-[1,1-dimetil - 2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil]pirazolo[1,5-a] piridina-3-il] -N - [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Int 244 + Int 8	C	533,5	534,5
263		4-[6-(1-ciano-1- metil-etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il] -N - ciclopropil-2-(2-hidroxietoxi)-6-metoxibenzamida	Comp. 252 + N.º CAS 107-21-1	Ej. 2.96	434,5	435,4
264		N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)- 4- [(1R,2S)-2-fluorociclopropil] carbamoil]-5- metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]- 1-metiletil] carbamato de butilo	Int 245 + Int 8	C	548,6	549,5

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
265		2- (difluorometoxi)- 4- [6-[1,1-dimetil - 2- (oxetan-3-iloxi)etil] pirazolo[1,5-a]piridina- 3-il]-N-[(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 246 + Int 8	C	519,5	520,3
266		2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil] -4-[6- (1- hidroxiciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridina- 3-il]-6- metoxibenzamida	Int 247 + Int 8	C	461,4	462,3
267		metanosulfonato de P- [3-[3- (difluorometoxi)- 4-[(1R,2S)-2- fluorociclopropil] carbamoi]-5- metoxi- fenil]pirazolo[1, 5- a]piridina-6-il]- 2-metil- propilo]	Comp. 242	Ej. 2.97	541,5	542,2

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
268		2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil] -4-[6- [1-(2-hidroxietilamino)- 1-metil etil]pirazolo[1,5- a]piridina-3-il]-6- metoxibenzamida	Int 249	Ej. 2.98	492,5	493,4
269		2- (difluorometoxi)- 4- [6-(1,1-dimetil- 2- morfolino- etil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-il] -N - [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 251 + Int 8	C	532,6	533,3
270		4-[6-[1- (cianometilamino)ciclob util]pirazolo[1,5- a]piridina-3-il]-2- (difluorometoxi)- N- [(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6- metoxi-benzamida	Int 252 + Int 8	C	499,5	500,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
271		4-[6-[1-(2,2-difluoroetilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxibenzamida	Int 256 + Int 8	C	524,5	525,3
272		N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoi]-5-metoxifenil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-il]ciclobutil]carbamato de metilo	Int 258 + Int 8	C	518,5	519,3
273		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(metilcarbamoi)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int 260 + Int 8	C	502,5	503,3

Comp. N.º	Estructura	Nombre	MP	Mtd	PM	EM Med
274		2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(morfolino-4-carbonil)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]benzamida	Int 264 + Int 8	C	558,5	559,3
275		4-[6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	N.º CAS 6443-85-2	Ej. 2.99	464,5	465,2
276		4-[6-[2-(dietilamino)-1,1-dimetil]etil]pirazolo[1,5-a]piridina-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida	Comp. 242	Ej. 2.100	518,6	519,8

Tabla IV. Datos de RMN de compuestos ilustrativos de la invención.

Comp. N.º	Datos de RMN
19	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 - 7,73 (m, 1H), 7,42-7,06 (m, 1H), 7,23 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 - 7,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,48 - 0,44 (m, 2H)
116	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 - 7,77 (m, 1H), 7,42-7,05 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 7,08 - 7,07 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 0,75 - 0,62 (m, 2H), 0,51 - 0,45 (m, 2H)
117	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,42-7,05 (m, 1H), 7,24 - 7,23 (m, 2H), 7,08 - 7,07 (m, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,98 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 0,73 - 0,62 (m, 2H), 0,51 - 0,39 (m, 2H)
150	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 0,88 - 0,76 (m, 2H), 0,67 - 0,55 (m, 2H)
173	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 - 7,63 (m, 1H), 7,42-7,04 (m, 1H), 7,20 - 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,05 - 7,04 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,99- 1,90 (m, 1H), 1,76- 1,65 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H)
174	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,04 (m, 1H), 7,20 - 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,05 - 7,04 (m, 1H), 4,99 (dd, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 0,73 - 0,62 (m, 2H), 0,51 - 0,38 (m, 2H)
219	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,18- 1,03 (m, 1H), 1,02-0,86 (m, 1H)
227	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,67 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10- 7,04 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,28-1,14 (m, 1H), 1,10 - 0,96 (m, 1H)
228	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,89 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,82-4,66 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,28 - 1,14 (m, 1H), 1,11 - 0,96 (m, 1H)
231	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 1,85 (s, 6H), 1,27-1,12 (m, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 2H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS**Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*****3.1. Ensayos bioquímicos****3.1.1. Ensayo de quinasa radioactiva ³³P****3.1.1.1. Descripción general**

[0744] El principio del ensayo de la quinasa radioactiva ³³P consiste en medir la cantidad incorporada ³³P en el péptido AMARA de sustrato cuando se fosforila por SIK1, SIK2 o SIK3 usando [³³P]-g-ATP, que se correlaciona con la actividad de quinasa.

3.1.1.2. Protocolo

[0745] Los compuestos de ensayo se preparan como una dilución en serie de respuestas de dosis de 10 puntos con pasos de dilución de 1/5 en DMSO al 100 % a partir de la concentración más alta de 2 mM, se diluyen 1/20 en agua y se transfieren 5 µl a las placas de ensayo (Greiner, N.º Cat. 651201).

[0746] Se utilizan DMSO al 1 % y concentraciones finales de estaurosporina 10 µM como controles negativos y positivos.

[0747] Se añaden 11 µl de mezcla de enzima y sustrato a las placas de ensayo. Las reacciones se inician añadiendo una mezcla de 9 µl de ATP, que consiste en ATP no marcados y marcados con ³³P, en las placas de ensayo. Las placas se incuban a 30 °C durante los intervalos mínimos indicados en la Tabla V.

Tabla V. Condiciones para ensayos radioactivos de ^{33}P de quinasa SIK humana

Quinasa, [Quinasa]	Sustrato, [Sustrato]	ATP	Tampón de ensayo	Tiempo de incubación
SIK1 (Cama Biosciences, N.º Cat 02-131), 0,4 ng/ml	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 7 μM	10 μM ATP + 0,25 $\mu\text{Ci}/25 \mu\text{l}$ [γ - ^{33}P]ATP	25 mM Tris pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 2,5 mM DTT 10 mM MgCl_2	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, N.º Cat PV4792), 0,0532 ng/ml	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 5 μM	10 μM ATP + 0,25 $\mu\text{Ci}/25 \mu\text{l}$ [γ - ^{33}P]ATP	25 mM Tris pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 5 mM MgCl_2 2,5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, N.º Cat S12-ILG-100), 0,4 ng/ml	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 7 μM	15 μM ATP + 0,50 $\mu\text{Ci}/25 \mu\text{l}$ [γ - ^{33}P]ATP	25 mM MOPS pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 5 mM MgCl_2	80 min

[0748] Las reacciones se detienen añadiendo 25 μl de ácido fosfórico (150 mM) a las reacciones.

[0749] Las reacciones de quinasa completamente terminadas se transfieren usando un recolector sobre placas UniFilter-96 prehumedecidas (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer Inc., N.º Cat 6005177).

[0750] Después de recoger las reacciones de quinasa, las placas de filtro se lavan 6 veces con ácido fosfórico (75 mM). Se sella la parte posterior de las placas UniFilter-96 y se añaden 40 μl de MicroScint-20 (PerkinElmer Inc., N.º Cat 6013621) a cada pocillo. Se sella la parte superior de las placas con TopSeal-A. Se realiza la lectura con un instrumento TopCount (PerkinElmer, Inc.).

3.1.1.3. Análisis de datos y resultados

[0751] Los datos sin procesar se generan después de la lectura realizada en el TopCount, se trazas para generar curvas de respuesta a la dosis para calcular el porcentaje de inhibición (PIN) y CI50 promedio para cada homólogo de SIK que se indican en la siguiente tabla.

Tabla VI. Ensayo de quinsasa SIK radiactiva ^{33}P CI50 de compuestos ilustrativos de la invención

*	> 500 nM
**	> 100 -500 nM
***	> 10 - 100 nM
****	0,01 - 10 nM
NA	no medido

Comp. N.º	SIK1 CI ₅₀	SIK2 CI ₅₀	SIK3 CI ₅₀
1	*	*	*
2	*	**	**
3	*	**	**
4	*	*	**
5	*	*	**
6	*	*	**
7	*	*	*
8	*	*	**
9	*	*	**
10	*	*	**
11	*	*	*
12	*	*	**
13	*	*	*
14	*	*	*
15	*	*	*
16	*	**	***
17	*	*	***

Comp. N.º	SIK1 CI ₅₀	SIK2 CI ₅₀	SIK3 CI ₅₀
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
21	*	**	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	***
27	*	*	***
28	*	*	***
29	*	*	***
30	*	*	**
31	*	*	**
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	*	***

3.1.2. Ensayo de quinasa ADP-Glo™

3.1.2.1. Descripción general

[0752] El ensayo de quinasa ADP-Glo™ es un ensayo de tecnología luminiscente que mide el ADP formado a partir de una reacción de quinasa. En este estudio específico, las reacciones de la quinasa consistieron en la fosforilación del sustrato peptídico AMARA (SignalChem, N.º Cat AII-58) por SIK1 (Carna Biosciences, N.º Cat 02-131), SIK2 (ThermoFisher Scientific, N.º Cat PV4792) o SIK3 (SignalChem, N.º Cat S12-11G-100). En un segundo paso se detienen las reacciones de la quinasa y se agota todo el ATP restante. En una etapa final, el ADP se convierte en ATP y este ATP recién sintetizado se mide utilizando una reacción de luciferasa/luciferina. La luz generada se mide usando un lector de placas Envision, en el que la señal luminiscente obtenida se correlaciona positivamente con la actividad quinasa.

3.1.2.2. Protocolo

[0753] Los compuestos de ensayo se preparan como una dilución en serie de respuestas de dosis de 10 puntos con pasos de dilución de 1/5 en DMSO al 100 % a partir de la concentración más alta de 2 mM, se diluyen 1/20 en agua y se transfieren 1 µl a las placas de ensayo (PerkinElmer Inc., N.º Cat. 6007290).

[0754] Se utilizan DMSO al 1 % y concentraciones finales de estaurosporina 10 µM como controles negativos y positivos.

[0755] Se añaden 2 µl de mezcla de enzima y sustrato a las placas de ensayo.

[0756] La reacción se inicia añadiendo 2 µl de ATP diluido en las placas de ensayo. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se agitan suavemente durante 2 minutos, seguido de una incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos.

[0757] Las reacciones se detienen y el ATP no consumido se agota añadiendo 5 µl de reactivo ADP-Glo (Promega, N.º Cat V912B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se incuban a temperatura ambiente durante 40 min (agotamiento de ATP).

[0758] El ADP se convierte en ATP y se introducen luciferasa y luciferina para detectar ATP añadiendo 10 µl de reactivo de detección de quinasa (Promega, N.º Cat V913B + V914B) a la reacción. Las placas se centrifugaron durante unos pocos segundos a 1000 rpm y se incubaron a TA durante 30 min (detección de ADP).

5 **[0759]** La luminiscencia se mide en un lector de placas Envision (PerkinElmer Inc.).

Tabla VII. Condiciones para ensayos ADP-Glo™ de quinasa SIK humana

10	Quinasa, [Quinasa]	Sustrato, [Sustrato]	ATP	Tampón de ensayo	Tiempo de incubación
15	SIK1 (Cama Biosciences, N.º Cat 02-131), 0,25 ng/µl	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, N.º Cat V915B)	25 mM Tris pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 2,5 mM DTT 5 mM MgCl ₂	120 min
20	SIK2 (ThermoFisher Scientific, N.º Cat PV4792), 0,0625 ng/µl	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, N.º Cat V915B)	25 mM Tris pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂ 2,5 mM DTT	120 min
25	SIK3 (SignalChem, N.º Cat S12-IIG-100), 0,5 ng/µl	AMARA (SignalChem, N.º Cat All-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, N.º Cat V915B)	25 mM Tris pH 7,5 0,01 % Triton X-100 0,5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂ 2,5 mM DTT	120 min
30					

3.1.2.3. Análisis de datos y resultados

35 **[0760]** Los datos sin procesar se generan después de la lectura realizada en el TopCount, se trazas para generar curvas de respuesta a la dosis para calcular el porcentaje de inhibición (PIN) y CI50 promedio para cada homólogo de SIK que se indican en la siguiente tabla.

Tabla VIII. CI50 de ensayo de quinasa SIK ADP-Glo™ de compuestos ilustrativos de la invención.

40

* > 500 nM
 ** > 100 -500 nM
 *** > 10 - 100 nM
 **** 0,01 - 10 nM
 NA no medido

45

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
10	*	*	**
11	*	*	**
17	*	*	***
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	****
27	*	*	***
28	*	*	***
30	*	*	***
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	**	****
35	*	*	***
36	*	*	***
37	*	**	***
38	*	*	*
39	*	*	****
40	*	*	*
41	*	*	*
42	*	*	**
43	*	*	***
44	*	*	***
45	*	*	**
46	*	*	*

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
47	*	*	***
48	*	*	*
49	*	*	*
50	*	*	**
51	*	*	****
52	*	*	*
53	*	*	****
54	*	*	***
55	*	*	***
56	*	*	***
57	*	*	***
58	**	**	***
59	***	***	****
60	**	***	****
61	*	*	***
62	*	*	***
63	**	***	****
64	*	**	****
65	*	***	****
66	*	***	***
67	*	***	****
68	*	***	****
69	*	*	****
70	*	*	****
71	*	*	***
72	*	*	***
73	*	*	***
74	*	*	***
75	*	**	****

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
76	*	**	****
77	*	*	****
78	*	*	***
79	*	**	****
80	*	*	*
81	*	*	*
82	*	*	*
83	*	*	*
84	*	*	**
85	*	*	**
86	*	*	***
87	*	*	*
88	*	*	***
89	*	*	***
90	*	*	***
91	*	**	***
92	*	*	***
93	*	*	***
94	*	*	*
95	*	**	****
96	*	*	****
97	*	*	***
98	*	*	***
99	*	*	**
100	*	*	*
101	*	*	**
102	*	*	***
103	*	*	***
104	*	*	*
105	*	*	**
106	*	*	****
107	*	*	****
108	**	***	****
109	*	*	*
110	*	*	***

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
111	*	*	***
112	*	***	****
113	*	*	****
114	*	*	***
115	**	***	****
116	*	*	****
117	*	*	****
118	*	*	***
119	*	*	**
120	*	*	****
121	*	*	***
122	*	*	***
123	*	*	***
124	*	*	**
125	*	*	*
126	*	*	***
127	*	*	**
128	*	*	***
129	*	*	***
130	*	*	****
131	*	*	****
132	**	**	****
133	**	**	***
134	*	*	***
135	*	*	***
136	*	**	****
137	*	*	***
138	*	*	***
139	*	*	***
140	**	**	***
141	*	*	**
142	*	*	***
143	*	*	**
144	*	*	***
145	*	*	**

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
146	*	*	***
147	*	*	***
148	*	*	***
149	*	*	***
150	*	*	****
151	*	*	**
152	*	*	***
153	*	*	***
154	*	*	***
155	*	*	***
156	*	*	***
157	*	*	***
158	**	**	***
159	***	***	****
160	*	*	***
161	*	*	***
162	*	*	***
163	*	*	***
164	*	*	***
165	*	*	***
166	*	**	****
167	*	**	***
168	**	***	****
169	*	**	***
170	*	*	***
171	*	*	***
172	*	*	***
173	*	**	***
174	**	***	****
175	*	**	***
176	*	*	***
177	*	*	***
178	*	*	***
179	****	****	****
180	**	**	***

Comp. N.º	SIK1 Clas	SIK2 Clas	SIK3 Clas
181	*	*	***
182	*	*	***
183	*	**	***
184	*	*	*
185	*	*	***
186	*	*	*
187	*	*	***
188	*	**	***
189	*	*	***
190	*	*	***
191	*	*	***
192	*	*	***
193	*	*	***
194	*	*	**
195	*	*	***
196	**	***	***
197	**	***	***
198	*	*	***
199	*	*	***
200	*	**	***
201	*	*	***
202	*	*	***
203	*	**	***
204	*	*	***
205	*	**	****
206	**	***	****
207	*	**	****
208	*	*	***
209	*	*	***
210	*	*	***
211	*	**	****
212	*	*	***
213	*	*	***
214	*	*	**
215	**	**	***

Comp. N.º	SIK1 Clase	SIK2 Clase	SIK3 Clase
216	**	**	***
217	*	**	***
218	**	***	****
219	*	*	****
220	*	*	***
221	*	*	***
222	*	*	**
223	*	**	***
224	**	***	****
225	*	*	****
226	*	*	***
227	*	**	****
228	*	**	****
229	*	*	***
230	*	**	****
231	*	*	****
232	*	**	****
233	*	*	****
234	*	*	***
235	**	***	****
236	*	*	***
237	*	*	****
238	*	*	***
239	*	*	***
240	**	***	****
241	*	*	****
242	*	*	****
243	*	*	****
244	*	*	***
245	*	*	***
246	*	*	***

Comp. N.º	SIK1 Clase	SIK2 Clase	SIK3 Clase
247	*	*	***
248	*	*	***
249	*	*	***
250	*	**	****
251	*	*	****
252	*	*	**
253	*	*	****
254	*	*	****
255	*	*	***
256	*	*	****
257	*	*	***
258	*	*	****
259	*	*	***
260	*	*	**
261	*	*	****
262	*	*	****
263	*	*	**
264	*	*	***
265	*	*	***
266	*	**	****
267	*	*	****
268	*	*	***
269	*	*	****
270	*	*	***
271	*	*	***
272	*	*	***
273	*	*	***
274	*	*	**
275	*	*	****
276	*	*	***

3.2. Ensayos celulares

3.2.1. Ensayo de MdM: TNF α /IL-10 activado por LPS (ELISA)

3.2.1.1. Descripción general

[0761] La inhibición de SIK inhibe el TNF α y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos (MdM) y células dendríticas (MdDC) activadas por LPS (Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención por su inhibición del TNF α inducido por LPS y la secreción de IL-10 desencadenada por LPS en macrófagos derivados de monocitos.

3.2.1.2. Protocolos

[0762] Los PBMC se aislaron de muestras de sangre humana (capas leucocíticas). La capa leucocítica se transfiere asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml y se diluye a la mitad en PBS. Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, encima del cual se añaden cuidadosamente 25 ml de la capa leucocitaria, los tubos se centrifugan durante 35 min a 400 g en una centrífuga de temperatura controlada, sin freno, a 25 °C. Las PBMC se aspiran de la capa de interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se resuspenden en medio completo RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS, 1 % de P/S y se determina la densidad celular utilizando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

[0763] Las PBMC se centrifugan a 300 x g durante 10 min y se resuspenden a una densidad de $1,0 \times 10^7$ células/80 µl de tampón Miltenyi (PBS, pH 7,4, FBS al 1 %, EDTA 2 mM).

3.2.1.2.1 Marcaje positivo de monocitos CD14+.

[0764] A partir de este punto del protocolo, todos los pasos se realizan en hielo. Se añaden 20 µl de microperlas CD14+ por $1,0 \times 10^7$ células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 min en el frigorífico a 4 °C. El volumen de la suspensión celular se ajusta al volumen total de 100 ml utilizando tampón Miltenyi, se mezcla suavemente y posteriormente se centrifuga durante 10 minutos a 300 x g. Se descarta el sobrenadante y se resuspende el sedimento celular en 12 ml de tampón Miltenyi.

3.2.1.2.2 Clasificación de células magnéticas

[0765] Se colocan cuatro columnas LS en el separador MACS (imán) de Miltenyi Biotec y se humedecen previamente enjuagando con 3 ml de tampón MACS por columna. Se añaden tres ml de suspensión celular a la columna (máx. 1×10^8 de células/columnas marcadas), y posteriormente las columnas se lavan 3 veces con 3 ml de tampón Miltenyi.

[0766] Las columnas se retiran de los imanes y se añaden 5 ml de tampón Miltenyi a la columna para eliminar la fracción CD 14+ empujando el émbolo dentro de la columna. Las fracciones lavadas se recogen en un Falcon nuevo de 50 ml y el volumen se ajusta a 30 ml utilizando tampón Miltenyi, las células se centrifugan durante 10 minutos a 300 x g. El sedimento celular obtenido se resuspende en 10 ml de RPMI sin FBS y se determina la densidad celular utilizando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100.000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos para su diferenciación a MdM en medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS, 1 % de P/S y 100 ng/ml de rhM-CSF. El día 5, el medio se actualiza con 100 µl de medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS, 1 % de P/S y 100 ng/ml de rhM-CSF.

[0767] El día 10, se activan los MdM y se añade el compuesto.

[0768] Se prepara una placa de dilución de compuestos en DMSO al 100 % mediante dilución triple de una solución madre 10 mM. Se prepara una placa de dilución intermedia (concentración final de 10x) diluyendo la placa de dilución del compuesto 50 veces en medio RPMI.

[0769] El medio se retira cuidadosamente de las placas celulares con una pipeta multicanal y se reemplaza por 80 µl de medio recién preparado. Se añaden a las células 10 µl del compuesto de concentración final de 10x y se incuban durante 1 hora a 37 °C antes de añadir el activador. Ninguna condición desencadenante/condiciones desencadenantes se enriquecen con concentraciones finales iguales de DMSO de 0,2 % de DMSO. Se añaden 10 µl de 10 x LPS (conc. final 200 ng/ml) a todos los pocillos excepto a los "pocillos sin activador" donde se añaden 10 µl de medio. El sobrenadante se recoge después de 2 h (determinación de IL-10) y después de 20 h (determinación de TNFα) de activación de LPS.

3.2.1.2.3 ELISA para TNFα

[0770] Se recubre una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos con 40 µl de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, N.º Cat 551220) que alcanza una concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS y se almacena durante la noche a 4 °C.

[0771] Después, la placa se lavó una vez con PBST (PBS + 0,05 % de Tween20) y una vez con PBS, seguido de la adición de 100 µl de tampón de bloqueo (albúmina de suero bovino al 1 % (BSA) - sacarosa al 5 %) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a TA. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se añadieron 40 µl de estándar o muestra se añadieron (la curva estándar de TNFα se prepara utilizando una dilución en serie 1/2, partiendo de 16000 pg/ml; las diluciones se hacen en tampón de dilución (PBS + 1 % de BSA)). Las placas se lavaron dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 µl del anticuerpo de detección se añadió (concentración final 0,25 pg/ml diluido en tampón de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a TA. Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 µl de conjugado de Strep-HRP (concentración final de 0,5 µg/ml, diluida en tampón de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a TA durante al menos 45 min pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. Después, se añaden 50 µl de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado según las instrucciones del fabricante) y se incuban durante 5 min a TA protegido de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.1.2.1 ELISA de IL-10

[0772] Se recubre una placa de 96 pocillos Immulon 2HB (Thermo Electron Co., N.º Cat 3455) con 40 µl de anticuerpo de captura (concentración final de 2 µg/ml diluido en tampón Tris (Tris 50 mM; NaCl 150 mM; pH 9 (ajustado). con HCl)) y se almacena durante la noche a 4 °C. Al día siguiente la placa se lava tres veces con PBST, y posteriormente se añaden 200 µl de tampón de bloqueo (1% de BSA + 5% de sacarosa en PBS-T). Después de una incubación de 30 min a 37 °C, la placa se lava tres veces con PBST y se añaden 100 µl de estándar o muestra (las muestras de la curva estándar de IL-10 se preparan usando una dilución en serie 1/2 a partir de 1000 pg/ml; las diluciones se hacen en tampón de dilución: PBS + 1 % de BSA). Después de 1 hora de incubación a 37 °C, las placas se lavan tres veces con PBST, después de lo cual se añaden 100 µl del anticuerpo de detección (BD Pharmingen, N.º Cat 554499) (concentración final 0,25 µg/ml diluido en tampón Tris) y las placas se incuban durante al menos 2 h a TA. Las placas se lavan tres veces con PBST, después de lo cual se añaden 100 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0,5 µg/ml diluido en tampón de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a 37 °C durante 30 min. Las placas se lavan tres veces con PBST. Se elabora una solución de sustrato, para un volumen total de 20 ml, se mezclan 18 ml de H₂O; 2 ml de tampón citrato-acetato; 200 l de mezcla de TMB (tetrametilbencidina (TMB) 101 mg, DMSO 10 ml almacenados a 4 °C); 2,5 µl de H₂O₂ al 30%. Se añaden 100 µl de solución de sustrato a cada pocillo y se incuban hasta que se desarrolle un color azul brillante. La reacción se detiene añadiendo 50 µl de H₂SO₄ 1 M, después de lo cual se mide la absorbancia a 450 nm en el SpectraMax i3, Molecular Devices.

3.2.1.3. Análisis de datos y resultados

3.2.1.3.1 Cálculo de inhibición de TNFα

[0773] Para medir la inhibición del TNFα inducido por LPS, se calculan los valores de porcentaje de inhibición (PIN) para todas las concentraciones analizadas, en comparación con los controles. Se utilizan muestras no estimuladas (sin accionador/vehículo (0,2 % de DMSO)) como control negativo (100 % de inhibición). Como control positivo (0% de inhibición), se utilizan las muestras estimuladas (accionador/vehículo)).

$$PIN = \frac{(RLUp - RLUncompuesto \text{ de ensayo})}{RLUp - RLUn} \times 100$$

[0774] Donde RLU = Unidades relativas de luz quimioluminiscente (fondo restado) y los subíndices p y n se refieren al promedio de los controles positivos y negativos, respectivamente.

[0775] Los valores de PIN se trazan en concentración-respuesta y los valores de CE₅₀ se derivan utilizando el software GraphPad Prism, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal (sigmoidea) de 4 parámetros. Debido a que no se obtiene una meseta inferior clara, la parte inferior de la curva está obligada a ser igual a 0.

3.2.1.3.2 Cálculo de inducción de IL-10

[0776] La IL-10 se induce tras la inhibición de SIK. Para cuantificar estas inducciones, se calculan los cambios en veces (FC) en comparación con "LPS solamente" para cada concentración analizada y se calcula la FC máxima (IL-10FCmax):

$$IL - 10 FC_{max} = \frac{ABS_{compuesto \text{ de ensayo } max}}{ABS_{activador}}$$

donde ABS = Absorbancia medida a 450 nm.

[0777] Se informa de la mediana de FC máxima para los compuestos de prueba en dos o más ensayos (mediana de IL-10FCmáx).

3.2.1.3.3 Resultados y consecuencia

[0778] Los datos obtenidos al someter compuestos ilustrativos de la invención se describen en la siguiente tabla.

Tabla IX. Inhibición de MdM TNFα e inducción de IL-10 de compuestos ilustrativos de la invención.

*	> 5000 nM	+	< 1,5
**	> 1000 -5000 nM	++	> 1,5 -4,5
***	> 100 - 1000 nM	+++	>4,5
****	0,1 - 100 nM	NA	no medido

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FC _{max} mediana
16	*	NA
17	***	NA
19	***	-
20	**	NA
24	**	NA
25	**	NA
26	***	NA
27	***	NA
28	***	NA
33	***	NA
34	***	NA
35	***	NA
39	***	NA
53	***	NA
63	**	NA
64	***	NA
67	***	NA
68	**	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	NA
79	***	NA
93	**	NA
95	**	NA
96	***	NA
106	***	NA
107	**	NA

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FC _{max} mediana
113	***	NA
116	**	NA
117	***	NA
120	***	NA
123	**	NA
128	***	NA
129	***	NA
130	***	NA
135	***	NA
136	***	NA
137	***	NA
138	***	NA
140	**	NA
146	**	NA
150	***	NA
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
168	***	NA
170	**	NA
171	**	NA
172	***	NA
173	***	NA
174	***	NA

Comp. N.º	TNF α CEss (nM)	IL-10 FCmax mediana
175	**	NA
176	**	NA
189	**	NA
190	**	NA
193	**	NA
195	***	NA
205	***	NA
206	***	NA
207	***	NA
208	***	+
211	***	NA
216	***	NA
218	***	NA
219	***	+
224	***	NA
227	***	++
228	***	+

Comp. N.º	TNF α CEss (nM)	IL-10 FCmax mediana
231	***	++
232	***	NA
235	***	NA
236	***	NA
237	**	NA
242	***	+
243	***	+
245	***	+
254	**	+
256	**	++
257	***	NA
258	***	NA
261	**	+
266	***	NA
267	***	NA
269	***	NA
275	***	+

3.2.2. Ensayo de monocitos: TNF α /IL-10 activado por LPS (ELISA)

3.2.2.1. Descripción general

[0779] La inhibición de SIK inhibe el TNF α y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos (M ϕ M) y células dendríticas (M ϕ DC) activadas por LPS (Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención por su inhibición del TNF α inducido por LPS y la secreción de IL-10 desencadenada por LPS en monocitos.

3.2.2.2. Protocolos

[0780] Los PBMC se aislaron de muestras de sangre humana (capas leucocíticas). La capa leucocítica se transfiere asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml y se diluye a la mitad en PBS. Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, encima del cual se añaden cuidadosamente 25 ml de la capa leucocitaria, los tubos se centrifugan durante 35 min a 400 g en una centrífuga de temperatura controlada, sin freno, a 25 °C. Las PBMC se aspiran de la capa de interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se resuspenden en medio completo RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS, 1 % de P/S y se determina la densidad celular utilizando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

[0781] Las PBMC se centrifugan a 300 x g durante 10 min y se resuspenden a una densidad de 1,0*10⁷ células/80 μ l de tampón Miltenyi (PBS, pH 7,4, FBS al 1 %, EDTA 2 mM).

3.2.2.2.1 Marcaje positivo de monocitos CD14+.

[0782] A partir de este punto del protocolo, todos los pasos se realizan en hielo. Se añaden 20 μ l de microperlas CD14+ por 1,0*10⁷ células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 min en el frigorífico a 4 °C. El volumen de la suspensión celular se ajusta al volumen total de 100 μ l utilizando tampón Miltenyi, se mezcla suavemente y posteriormente se centrifuga durante 10 minutos a 300 x g. Se descarta el sobrenadante y se resuspende el sedimento celular en 12 ml de tampón Miltenyi.

3.2.2.2.2 Clasificación de células magnéticas

[0783] Se colocan cuatro columnas LS en el separador MACS (imán) de Miltenyi Biotec y se humedecen previamente enjuagando con 3 ml de tampón MACS por columna. Se añaden tres ml de suspensión celular a la columna (máx. 1×10^8 de células/columnas marcadas), y posteriormente las columnas se lavan 3 veces con 3 ml de tampón Miltenyi.

[0784] Las columnas se retiran de los imanes y se añaden 5 ml de tampón Miltenyi a la columna para eliminar la fracción CD14+ empujando el émbolo dentro de la columna. Las fracciones lavadas se recogen en un Falcon nuevo de 50 ml y el volumen se ajusta a 30 ml utilizando tampón Miltenyi, las células se centrifugan durante 10 minutos a $300 \times g$. El sedimento celular obtenido se resuspende en 10 ml de RPMI sin FBS y se determina la densidad celular utilizando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100.000 células en 80 μ l por pocillo de una placa de 96 pocillos en medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS, 1 % de P/S.

[0785] Se prepara una placa de dilución de compuestos en DMSO al 100 % mediante dilución triple de una solución madre 10 mM. Se prepara una placa de dilución intermedia (concentración final de 10x) diluyendo la placa de dilución del compuesto 50 veces en medio RPMI.

[0786] Se añaden a las células 10 μ l del compuesto de concentración final 10x y se incuban durante 1 h a 37°C antes de añadir el accionador. Ninguna condición desencadenante/condiciones desencadenantes se enriquecen con concentraciones finales iguales de DMSO de 0,2 % de DMSO. Se añaden 10 μ l de 10 x LPS (conc. final 200 ng/ml) a todos los pocillos excepto a los "pocillos sin activador" donde se añaden 10 μ l de medio. El sobrenadante se recoge después de 4 h de activación del LPS.

3.2.2.2.3 ELISA de TNF α

[0787] Se recubre una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos con 40 μ l de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, N.º Cat 551220) que alcanza una concentración final de 1 μ g/ml en 1x PBS y se almacena durante la noche a 4°C .

[0788] Después, la placa se lavó una vez con PBST (PBS + 0,05 % de Tween20) y una vez con PBS, seguido de la adición de 100 μ l de tampón de bloqueo (albúmina de suero bovino al 1 % (BSA) - sacarosa al 5 %) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a TA. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se añaden 100 μ l de tampón de bloqueo (1 % de BSA - 5 % de sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 μ l del anticuerpo de detección se añadió (concentración final 0,25 μ g/ml diluido en tampón de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a TA. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 μ l de Strep-HRP. Se añade conjugado (concentración final de 0,5 μ g/ml diluido en tampón de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a temperatura ambiente durante al menos 45 minutos pero no más de 1 h. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. Después, se añaden 50 μ l de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado según las instrucciones del fabricante) y se incuban durante 5 min a TA protegido de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.2.2.4 ELISA de IL-10

[0789] Una placa Lumitrac 600 Greiner 3 de 84 pocillos se recubre con 40 μ l de anticuerpo de captura (concentración final de 1 μ g/ml en PBS 1x) y se almacena durante la noche a 4°C . Al día siguiente, la placa se lava tres veces con PBST (PBS + 0,05 % Tween20) y una vez con PBS, seguido de la adición de 100 μ l de tampón de bloqueo (1 % de BSA - 5 % de sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a temperatura ambiente. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se añaden 40 μ l de estándar o muestra (la curva estándar IL-10 se prepara utilizando una dilución en serie 1/2 partiendo de 2000 μ g/ml; las diluciones se hacen en tampón de dilución (PBS + 1 % de BSA)). Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 μ l del anticuerpo de detección se añadió (concentración final 0,143 μ g/ml diluido en tampón de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a TA. Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS, después de lo cual se añaden 35 μ l de conjugado de Strep-HRP (concentración final de 0,5 μ g/ml diluida en tampón de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a temperatura ambiente durante al menos 45 minutos pero no más de 1 h. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. Después, se añaden 50 μ l de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado según las instrucciones del fabricante) y se incuban durante 5 min a TA protegido de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.2.3. Análisis de datos y resultados

3.2.2.3.1 Cálculo de inhibición de TNF α

[0790] Para medir la inhibición del TNF α inducido por LPS, se calculan los valores de porcentaje de inhibición (PIN) para todas las concentraciones analizadas, en comparación con los controles. Se utilizan muestras no estimuladas (sin accionador/vehículo (0,2 % de DMSO)) como control negativo (100 % de inhibición). Como control positivo (0% de inhibición), se utilizan las muestras estimuladas (accionador/vehículo)).

$$PIN = \frac{(RLUp - RLU_{\text{compuesto de ensayo}})}{RLUp - RLU_n} \times 100$$

[0791] Donde RLU = Unidades relativas de luz quimioluminiscente (fondo restado) y los subíndices p y n se refieren al promedio de los controles positivos y negativos, respectivamente.

[0792] Los valores de PIN se trazan en concentración-respuesta y los valores de CE_{50} se derivan utilizando el software GraphPad Prism, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal (sigmoidea) de 4 parámetros. Cuando no se obtiene una meseta inferior clara, la parte inferior de la curva está obligada a ser igual a 0.

3.2.2.3.2 Cálculo de inducción de IL-10

[0793] La IL-10 inducida por LPS aumenta tras la inhibición de SIK. Para cuantificar estos aumentos, se calculan los cambios (FC) en comparación con "solo LPS" para cada concentración analizada y se calcula el FC máximo (IL-10 FCmax):

$$IL-10 \text{ FCmax} = \max \frac{(BS_{\text{compuesto de ensayo}})}{RLU_{\text{activador}}}$$

[0794] Se informa de la mediana de FC máxima para los compuestos de prueba en dos o más series (mediana de IL-10 FCmax).

3.2.2.3.3 Resultados y consecuencia

[0795] Los datos obtenidos al someter compuestos ilustrativos de la invención se describen en la siguiente tabla.

Tabla X. Inhibición de TNF α en monocitos e inducción de IL-10 de compuestos ilustrativos de la invención.

*	> 5000 nM	+	< 1,5
**	> 1000 -5000 nM	++	> 1,5 -4,5
***	> 100 - 1000 nM	+++	>4,5
****	0,1 - 100 nM	NA	no medido

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax mediana
19	***	+
27	***	+
28	***	NA
33	****	NA
35	***	++
39	***	++
62	**	NA
63	***	NA
64	***	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	++
79	****	++
93	***	NA
95	***	NA

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax mediana
96	***	NA
106	***	NA
107	***	++
113	***	NA
116	***	++
117	***	++
121	**	NA
123	***	++
128	***	NA
129	***	++
130	***	++
132	***	++
136	***	++
137	***	+
138	***	NA

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FC _{max} mediana
139	**	NA
140	***	NA
146	**	NA
150	***	+
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
167	**	NA
168	***	++
169	**	NA
170	**	++
171	**	++
172	***	+
173	***	++
174	***	++
175	**	++
176	***	++
177	***	+
178	***	NA
179	****	NA
181	**	+
182	***	+
183	**	+
185	***	NA
188	***	NA
189	***	+
190	**	+
191	**	+
192	***	NA
193	***	NA
195	***	+

Comp. N.º	TNF α CE ₅₀ (nM)	IL-10 FC _{max} mediana
200	***	+
205	***	++
206	***	++
207	***	+
208	****	+
211	***	++
212	***	NA
213	***	NA
216	***	+
218	****	++
219	****	+
221	***	NA
223	***	NA
224	***	++
225	***	+
227	***	+
228	***	+
229	***	NA
230	***	+
231	***	+
232	***	+
233	***	+
234	***	+
235	****	NA
236	***	+
237	***	+
238	***	+
240	***	++
241	***	+
242	****	+
243	***	+
245	***	+
248	***	NA
250	***	NA

Comp. N.º	TNF α CEss (nM)	IL-10 FCmax mediana
251	***	NA
253	***	NA
254	***	+
255	***	NA
256	***	+
257	***	++
258	***	+
261	***	+
262	***	NA

Comp. N.º	TNF α CEss (nM)	IL-10 FCmax mediana
265	***	NA
266	***	+
267	****	NA
268	***	NA
269	***	++
272	***	NA
273	***	NA
275	***	++

Ejemplo 4. Ensayos *in vivo*

4.1. *Enfermedad inflamatoria intestinal: Modelo DSS (ratones)*

[0796] El modelo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) inducida por DSS crónica en ratón es un modelo de enfermedad bien validado para la enfermedad inflamatoria intestinal (Wirtz et al. 2007; Sina et al. 2009).

[0797] Para inducir una colitis crónica, se alimenta a ratones BALB/c hembra con agua potable que contiene sulfato sódico de dextrano (DSS) al 4 % durante 4 días, seguido de 3 días de agua potable normal. Este ciclo se repite hasta el sacrificio el día 12 o 18. Los animales se dividen en varios grupos:

- agua intacta; vehículo solo, n=10),
- enfermo (DSS; vehículo solo, n=10),
- sulfasalazina utilizada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día, /zo., n=10) y
- el compuesto probado (DSS; por ejemplo, 1, 3, 10, 30 mg/kg/día, po, n=10).

[0798] Los parámetros clínicos se miden cada dos días. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) es una medida compuesta que combina las puntuaciones individuales de pérdida de peso, consistencia de las heces y presencia de sangre en las heces. Los ratones se sacrifican según el protocolo introducido por Sina. et al. (2009) (Sina et al. 2009). En el momento del sacrificio, se extrae el colon completo y se enjuaga con PBS estéril. Se diseccionan segmentos del colon distal para análisis histológico, expresión genética y medición del nivel de proteínas.

4.2. *Modelo CIA*

4.2.1. *Materiales*

[0799] El adyuvante de Freund completo (CFA) y el adyuvante de Freund incompleto (IFA) se adquirieron de Difco. El colágeno bovino tipo II (CII), el lipopolisacárido (LPS) y Enbrel® (etanercept) se obtuvieron de Chondrex (LTsle d'Abeau, Francia); Sigma (P4252, LTsle d'Abeau, Francia), Wyeth (jeringa inyectable de 25 mg, Francia), respectivamente. Todos los demás reactivos utilizados fueron de calidad reactiva y todos los disolventes fueron de calidad analítica.

4.2.2. *Animales*

[0800] Se obtuvieron ratones DBA1/J (machos, 7-8 semanas de edad) de Charles River Laboratories (Ecully, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22 °C y se proporcionó comida y agua a placer.

4.2.3. *Artritis inducida por colágeno (CIA)*

[0801] Un día antes del experimento, se preparó una solución de CII (2 mg/ml) con AcOH 0,05 M y se almacenó a 4 °C. Justo antes de la inmunización, se mezclaron volúmenes iguales de adyuvante (IFA) y CII mediante un homogeneizador en una botella de vidrio preenfriada en un baño de agua con hielo. Es posible que se requiera adyuvante adicional y una homogeneización prolongada si no se forma una emulsión. Se inyectaron 0,2 ml de la emulsión por vía intradérmica en la base de la cola de cada ratón el día 1, y se realizó una segunda inyección intradérmica de refuerzo (solución de CII a

2 mg/ml en CFA 0,1 ml de solución salina) el día 9. Este método de inmunización fue modificado a partir de métodos publicados (Jou et al. 2005; Sims et al. 2004).

4.2.4. *Diseño del estudio*

[0802] Los efectos terapéuticos de los compuestos se probaron en el modelo CIA de ratón. Los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos iguales y cada grupo contenía 10 ratones. Todos los ratones fueron inmunizados el día 1 y reforzados el día 21. El grupo de control negativo se trató con vehículo (MC 0,5%) y el grupo de control positivo con Enbrel® (10 mg/kg, 3 veces por semana, sc). Por lo general, un compuesto de interés se probó en 3 dosis per os (correos). El día 32, se realizó la aleatorización entre grupos con respecto a la puntuación clínica y los animales fueron tratados terapéuticamente según su grupo hasta el día 47. El peso corporal y la puntuación clínica se registraron al menos dos veces por semana.

4.2.5. *Evaluación clínica de la artritis*

[0803] La artritis se califica según el método de Khachigian 2006, Lin et al 2007 y Nishida et al. 2004 (Khachigian 2006; Lin et al. 2007; Nishida et al. 2004). La hinchazón de cada una de las cuatro patas se clasifica con la puntuación artrítica de la siguiente manera: 0-sin síntomas; 1-enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón aparentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados; 2-enrojecimiento e hinchazón moderados de dos o más tipos de articulaciones; 3-enrojecimiento e hinchazón severos de toda la pata, incluidos los dedos; 4-extremidad máximamente inflamada con afectación de múltiples articulaciones (puntuación clínica acumulada máxima de artritis 16 por animal) (Nishida et al. 2004).

4.2.5.1. *Cambio en el peso corporal (%) después de la aparición de la artritis*

[0804] Clínicamente, la pérdida de peso corporal se asocia con la artritis (Argiles y Lopez-Soriano 1998; Rall y Roubenoff 2004; Shelton et al. 2005; Walsmith et al. 2004). Por lo tanto, los cambios en el peso corporal después de la aparición de la artritis se pueden utilizar como criterio de valoración no específico para evaluar el efecto de la terapéutica en el modelo de ratón. El cambio en el peso corporal (%) después de la aparición de la artritis se calculó de la siguiente manera:

Ratones:

$$\frac{\text{Peso Corporal } t_{(\text{semana } 6)} - \text{Peso corporal } t_{(\text{semana } 5)}}{\text{Peso corporal } t_{(\text{semana } 5)}} \times 100\%$$

4.2.5.2. *Radiología*

[0805] Se tomaron fotografías de rayos X de las patas traseras de cada animal individual. Se asignó un número de identidad aleatorio y ciego a cada una de las fotografías, y dos evaluadores independientes clasificaron la gravedad de la erosión ósea con el sistema de puntuación radiológica de Larsen de la siguiente manera: 0- normal con contornos óseos intactos y espacio articular normal; 1- ligera anomalía con uno o dos de los huesos metatarsianos exteriores que muestran una ligera erosión ósea; 2-anomalía temprana definida con tres a cinco de los huesos metatarsianos exteriores que muestran erosión ósea; 3-anomalía destructiva media con todos los huesos metatarsianos exteriores, así como uno o dos de los huesos metatarsianos interiores que muestran erosiones óseas definidas; 4-anomalía destructiva severa con todos los huesos metatarsianos mostrando erosión ósea definida y al menos una de las articulaciones metatarsianas internas completamente erosionada dejando algunos contornos de las articulaciones óseas parcialmente preservados; 5-anomalía mutilante sin contornos óseos. Este sistema de puntuación es una modificación de Salvemini et al., 2001; Bush y otros, 2002; Sims y otros, 2004; Jou et al., 2005 (Bush et al. 2002; Jou et al. 2005; Salvemini et al. 2001; Sims et al. 2004).

4.2.5.3. *PK en estado estacionario*

[0806] El día 7, se recogieron muestras de sangre en el seno retroorbitario con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes momentos: predosis, 1, 3 y 6 horas. Se centrifugaron muestras de sangre completa y las muestras de plasma resultantes se almacenaron a -20 °C en espera de su análisis. Las concentraciones en plasma de cada compuesto de prueba se determinaron mediante un método CL-EM/EM en el que el espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo de electropulverización positiva.

4.2.6. *Resultados*

[0807] Cuando se somete a este protocolo, el **Comp. 174** dosificado a 60 mg/kg p.o. b.i.d., el **Comp. 261** dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d., y el **Comp. 219** dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d. mostraron una disminución estadísticamente significativa de la puntuación clínica en comparación con el grupo de vehículo.

4.3. Modelo murino de hiperplasia epidérmica de tipo psoriásico inducida por aplicaciones tópicas de imiquimod, un agonista de TLR7/8.

4.3.1. Materiales

[0808] La crema de iniquimod al 5 % de Aldara® obtenida de MEDA.

[0809] El anticuerpo anti-ratón IL 12/IL 23 p40 purificado (C17.8) (N.º Cat 16 7123 85) se obtiene de eBioscience (Frankfurt, Alemania).

4.3.2. Animales

[0810] Los ratones Balb/cJ (hembras, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.3.3. Diseño del estudio

[0811] El diseño del estudio está adaptado de Van der Fits L. et al. (van der Fits et al. 2009)-

[0812] El primer día, se afeita a los ratones alrededor de las dos orejas bajo una ligera anestesia.

[0813] Se aplican 30 mg de crema de imiquimod disponible comercialmente (crema Aldara® al 5 %) tanto en la superficie interna como externa de cada oído durante 4 días consecutivos, correspondiente a una dosis diaria de 1,5 mg del compuesto activo. Los animales control recibieron la misma cantidad de vaselina.

[0814] Del día 1 al día 5, a los ratones se les dosifica el compuesto de ensayo, 10 o 30 mg/kg, p.o., b.i.d. en metil celulosa al 0,5 %, antes de la aplicación de imiquimod (el día 5, los ratones reciben una dosis sólo una vez, 2 h antes de la eutanasia).

[0815] En un grupo de referencia positivo, los animales reciben dos inyecciones intraperitoneales de anticuerpo anti p40 IL-12/IL-23 de ratón, 10 mg/kg, el día 1 y 3 días antes del día 1.

4.3.4. Evaluación de la enfermedad

[0816] El grosor de ambas orejas se mide diariamente con un medidor de espesor (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547 321). El peso corporal se evalúa al inicio del experimento y en el momento del sacrificio. El día 5, 2 h después de la última dosificación, se sacrifican los ratones. Se cortan los pabellones auriculares de la oreja, excluyendo el cartílago. Los pabellones auriculares se pesan y luego se sumergen en un vial que contiene 1 ml de solución RNAtaer® para evaluar la expresión génica.

[0817] Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post hoc de Dunnett frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.3.5. Análisis de expresión genética

[0818] Las orejas se retiran de la solución de ARNtar y se colocan en Trizol® después de romperlas con perlas de cerámica de 1,4 mm en un dispositivo Precellys®. Después, el ARN total se purifica utilizando el kit de ARN NucleoSpin®. Se prepara ADNc y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen utilizando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen (se calculan en relación con el nivel de expresión del gen constitutivo de ciclofilina A. Los datos se expresan como media $\pm$ SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística utilizada es el análisis de varianza ANOVA con la prueba posthoc de Dunnett frente al grupo de vehículos de imiquimod.

4.4. Modelo murino de hiperplasia epidérmica de tipo psoriásico inducida por inyecciones intradérmicas de IL-23

4.4.1. Materiales

[0819] La e-Bioscience (Frankfurt, Alemania) proporciona la IL-23 recombinante de ratón, sin portador (N.º de Cat 14-8231).

4.4.2. Animales

[0820] Se obtuvieron ratones Balb/c (hembras, 18-20 g de peso corporal) de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.4.3. Diseño del estudio

[0821] El diseño del estudio fue adaptado de Rizzo HL. et al. (Rizzo et al. 2011). El primer día (D1), se afeitó a los ratones alrededor de las dos orejas. Durante 4 días consecutivos (D1 a D4), los ratones recibieron una dosis intradérmica diaria de IL-23 recombinante de ratón (1 µg/20 µl en PBS/BSA al 0,1%) en el pabellón auricular derecho y 20 µl de PBS/BSA al 0,1 % en el pabellón auricular izquierdo bajo anestesia.

[0822] Desde D1 a D5, a los ratones se les administró el compuesto de prueba o el vehículo, 1 h antes de la inyección de IL-23.

4.4.4. Evaluación de la enfermedad

[0823] El grosor de ambas orejas se midió diariamente con un calibrador automático. El peso corporal se evaluó al inicio y al sacrificio. El quinto día, 2 h después de la última dosis, se sacrificaron los ratones. Se cortaron los pabellones auriculares de la oreja, excluyendo el cartílago. Los pabellones auriculares, colocados en un vial que contiene 1 ml de solución de RNAlater®.

[0824] En D4, también se recolectaron muestras de sangre del seno retroorbitario para perfilar PK justo antes de la dosificación (TO) y 1 h, 3 h, 6 h después de la dosificación.

[0825] Había 8 ratones por grupo. Los resultados se expresaron como media ± SEM y el análisis estadístico se realizó utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente a grupos de vehículos de IL-23.

4.4.5. Análisis de expresión genética

[0826] Se retiraron medias orejas de la solución de RNAlater® y se pusieron en Trizol* después de romperlas con perlas de cerámica de 1,4 mm en un dispositivo Precellys®. Luego se purificó el ARN total utilizando el kit de ARN NucleoSpin®. Se preparó ADNc y se realizó una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen utilizando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen se calcularon en relación con el nivel de expresión del gen constitutivo de ciclofilina A. Los datos se expresaron como media ± SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística utilizada fue el análisis de varianza ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett versus el grupo de vehículo IL-23.

4.4.6. Resultados

[0827] Cuando se somete a este protocolo, el Comp. 174 dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d., el Comp. 19 dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d. y el Comp. 117 dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d. mostraron una disminución estadísticamente significativa del grosor de la oreja en comparación con el grupo de vehículo IL-23.

4.5. Modelo murino de lupus eritematoso sistémico inducido por aplicaciones epicutáneas de imiquimod

4.5.1. Materiales

[0828] La crema de imiquimod al 5 % de Aldara® obtenida de MEDA.

[0829] Los kits ELISA de anticuerpos anti-ADN de doble cadena de ratón se obtienen de Alpha Diagnostic International (N.º de Cat 5120). Los kits ELISA de albúmina urinaria de ratón se obtienen de Abeam (N.º Cat ab108792). Los kits de análisis de creatinina en orina se obtienen de Abnova (N.º Cat KA4344).

4.5.2. Animales

[0830] Los ratones BALB/cJ (hembras, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.5.3. Diseño del estudio

[0831] El diseño del estudio está adaptado de Yokogawa M. et al. (Yokogawa et al. 2014).

[0832] El primer día (D1), se afeita a los ratones alrededor de la oreja derecha.

[0833] Los ratones reciben una aplicación epicutánea de 1,25 mg de imiquimod 3 veces por semana en el pabellón auricular derecho durante 12 semanas consecutivas (D1 a D86). El grupo de control recibe la misma cantidad de vaselina.

[0834] Desde D1 a D86, a los ratones se les dosifica el compuesto de prueba (30 mg/kg, p.o., q.d. en metilcelulosa al 0,5%) o con vehículo (10 ml/kg).

4.5.4. Evaluación de la enfermedad

[0835] El grosor de las orejas se mide una vez por semana con un calibrador automático (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547-321).

[0836] El peso corporal se evalúa al inicio y una vez por semana hasta el sacrificio. En la necropsia también se mide el peso del bazo. Los ratones se sacrifican 2 h después de la última dosis.

[0837] En diferentes momentos (por ejemplo, en los días D28, D56 y D84), los ratones se colocan individualmente en una jaula metabólica para realizar análisis de orina y evaluar la proteinuria (proporción de albúmina a creatinina).

[0838] Los sueros se recogen en diferentes momentos (por ejemplo, en D28, D56 y D86) para evaluar los niveles de IgG anti-ADN bicatenario.

[0839] En D13, también se recolectan muestras de sangre del seno retroorbitario para perfilar PK justo antes de la dosificación (TO) y 1 h, 3 h y 6 h después de la dosificación.

[0840] Hay de 8 a 19 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett versus grupos de vehículos de imiquimod.

4.5.5. Cuantificación de niveles de compuestos en plasma

[0841] Las concentraciones en plasma de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método CL-EM/EM en el que el espectrómetro de masas se opera en modo de electropulverización positiva o negativa.

4.5.5.1. Histopatología

[0842] En cada glomérulo, se clasifican 4 lecturas diferentes en una escala de 0 a 2, que incluyen mesangioproliferación, proliferación endocapilar, expansión de la matriz mesangial y esclerosis segmentaria, en una escala de 0 a 2 y luego se suman. Para cada riñón, se puntúan alrededor de 50 glomérulos y luego se promedian para obtener una puntuación de lesión glomerular (Yokogawa et al. 2014). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la prueba post-hoc de Dunn frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.5.5.2. Cuantificaciones celulares

[0843] Para cada tipo de célula, se realiza un análisis inmunohistoquímico mediante análisis de imágenes (software CaloPix, TRIBVN Healthcare) en toda la sección de tejido con un aumento de x20. Los datos se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post hoc de Dunnett frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.5.5.3. Análisis de expresión genética

[0844] En el sacrificio, la segunda parte de los riñones izquierdos se coloca en tubos que contienen perlas de cerámica de 1,4 mm y se rompen en tampón de lisis DTT RLT al 1 % (Qiagen, N.º Ca# 79216) con un homogeneizador Precellys® de Bertin Instruments. Luego, el ARN total se purifica con un QIAcube utilizando un kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, N.º Cat 74171). Se prepara ADNc y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen utilizando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = CD3, CD68, CD20, OAS1, Mx1, IFIT1, CXCL11 y Usp18) se calculan en relación con los niveles de expresión de los genes de ciclofilina, GAPDH y β -actina.

[0845] En el momento del sacrificio, se coloca un tercio del bazo en tubos que contienen perlas de cerámica de 1,4 mm y se rompe en Trizol® con un homogeneizador Bertin Instruments Precellys®. El ARN total se extrae mediante un proceso de fenol/cloroformo y después se purifica con un QIAcube utilizando un kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, N.º Cat 74171). Se prepara ADNc y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen utilizando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés se calculan en relación con los niveles de expresión de los genes constitutivos de ciclofilina, GAPDH y 3-actina.

4.6. Modelo de lupus eritematoso sistémico en ratones NZB/WF1/J

[0846] El propósito de este estudio es evaluar la actividad de los compuestos de prueba de la invención en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). El modelo NZB/W F1 es el primer modelo murino descrito para la nefritis lúpica, que consiste en el híbrido F1 entre ratones negros de Nueva Zelanda y blancos de Nueva Zelanda (NZB/W). Pueden desarrollar linfadenopatía, esplenomegalia y niveles elevados de autoanticuerpos antinucleares (ANA) en suero. En particular, desarrollan lesiones renales notablemente similares a la patología descrita en el lupus humano (Tejon et al. 2019; Zampeli et al. 2017).

4.6.1. Materiales

[0847] Los compuestos de ensayo se almacenan como materia seca en la oscuridad y se formulan semanalmente como suspensiones usando agitación magnética en la solución vehículo (metilcelulosa acuosa al 5 %). Las suspensiones resultantes se mantienen bajo agitación magnética protegidas de la luz.

[0848] La dexametasona (DEX; VetOne, N.º Cat 501012) se prepara en carboximetilcelulosa al 1 % para dosificación por vía oral a 10 ml/kg.

4.6.2. Animales

[0849] Los ratones NZB/WF1/J (hembras, de 20 semanas de edad) y los ratones NZW (hembras, de 8 semanas de edad) se obtienen del laboratorio Jackson (EE.UU.). Los ratones tenían 28 semanas en el momento del primer tratamiento.

4.6.3. Diseño del estudio

[0850] A las 27 semanas de edad (día 0 del estudio), los ratones con la enfermedad en desarrollo se distribuyen al azar según el peso corporal del animal en cada grupo.

[0851] El tratamiento se inicia después de la aleatorización cuando los animales tienen 28 semanas de edad y continúa hasta que los animales se sacrifican a las 39 semanas de edad.

[0852] Los animales se observan diariamente para detectar signos clínicos, morbilidad y mortalidad importantes.

[0853] La actividad de los compuestos de prueba de la invención se evalúa basándose en el peso, los niveles de proteinuria, el peso de los tejidos en la necropsia (riñón, bazo y ganglios linfáticos); anti-dsAND Ab, Igs, citocinas/quimiocinas y niveles de expresión génica; e histopatología e inmunohistoquímica.

[0854] El estudio se realiza en los siguientes grupos (15 ratones/grupo):

Grupo (n=15)	Tratamiento	Nivel de dosis (mg/kg)	Ruta de dosificación	Régimen	Vol de dosis (ml/kg) ³	Cono de dosis (mg/ml)
1	Control de vehículo no enfermo	N/A	PO	BID*	5	N/A
2	Control de vehículo enfermo	N/A	PO	BID*	5	N/A
3	Control positivo DEX	1	PO	QD*	10	0,1
4	Compuesto de ensayo	10	PO	BID*	5	2,0

*La dosificación BID se realizará en intervalos de aproximadamente 10 a 12 h. - La dosificación QD se realizará en intervalos de aproximadamente 24 h. Las dosis del compuesto de prueba que se administrarán se calculan diariamente en mg/kg en función del último peso corporal del animal.

4.6.4. Puntos finales

[0855] La puntuación de proteinuria se registra para todos los animales una vez por semana desde la semana 28 hasta la semana 39, a partir de muestras de orina frescas utilizando tiras reactivas colorimétricas Albustix® (Siemens, N.º. Cat 2872A).

[0856] La puntuación resultante se obtiene haciendo coincidir el color con la escala del código dentro de 1 a 2 minutos desde el muestreo, dando los siguientes puntos finales:

- 0 = ninguno
- 1 = de 1 a 30 mg/dl
- 2 = de 31 a 99 mg/dl
- 3 = de 100 a 299 mg/dl
- 4 = de 300 a 1999 mg/dl
- 5 = > 2000 mg/dl

[0857] El peso corporal se registra una vez por semana para todos los animales desde la semana 28 hasta la semana 39.

[0858] Se extrae sangre bajo anestesia en las semanas 27, 33 y 38 de todos los animales para detectar ADNds Ab e lgs.

[0859] Se extrae sangre para el análisis farmacocinético en el grupo de animales tratados con el compuesto de prueba en la semana 29 en los siguientes momentos: antes de la dosis y 0,25 h, 1 h, 3 h y 6 h después de la dosificación.

[0860] En el momento del sacrificio, el bazo, los riñones y los ganglios linfáticos se pesan y se conservan para determinar los niveles de anticuerpos anti-ADNds, lgs, citocinas/quimiocinas y expresión génica; y análisis de histopatología e inmunohistoquímica.

4.6.5. Análisis estadístico

[0861] Basándose en los datos brutos de los animales individuales, se determinan las medias para cada grupo y se calcula el cambio porcentual de los controles de enfermedades. Los grupos de tratamiento se comparan con los controles de enfermedades utilizando un análisis de varianza unidireccional (ANOVA de 1 vía) con un análisis post-hoc de Dunnett para datos medidos (paramétricos) o una prueba de Kruskal-Wallis con un análisis post-hoc de Dunn de datos puntuados (no paramétricos).

[0862] Los datos se indican como 1) todos los animales, incluidos aquellos que murieron temporalmente y 2) solo los animales que sobrevivieron hasta la finalización del estudio (animales supervivientes). El análisis estadístico se realiza utilizando el software Prism 6.0d (GraphPad).

[0863] La significancia para todas las pruebas se establece en $p < 0,05$ y los valores de p se redondean al tercer decimal. El porcentaje de inhibición se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{porcentaje de cambio} = \frac{\text{media [tratados]} - \text{media [control enfermedad]}}{0 - \text{media [control enfermedad]}} * 100$$

4.7. Modelo murino de artritis psoriásica inducida por sobreexpresión de IL-23

4.7.1. Materiales

[0864] El vector de expresión episomal (EEV) mejorado con IL-23 de ratón se obtuvo de System Biosciences (N.º Cat EEV651A-1). Los kits ELISA de IL-23 Quantikine de ratón se obtuvieron de R&D Systems (N.º Cat M2300). Se obtuvieron ProSense® 680 y OsteoSense® 750EX de PerkinElmer (N.º Cat NEV10003 y NEV10053EX). Se obtuvo RNeasy® de Ambion (N.º Cat AM7021). Se obtuvieron Imalgene® 1000 (Merial) y Rompun® 2 % (Bayer) de Centravet (N.º Cat IMA004-6827812 y ROM001-6835444).

4.7.2. Animales

[0865] Se obtuvieron ratones B10.RIII (machos, 8 semanas de edad) de Charles River (Ecully, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22 ± 2 °C, se proporcionó comida y agua a voluntad.

4.7.3. Diseño del estudio

[0866] El diseño del estudio está adaptado de Sherlock JP. et al. (Sherlock et al. 2012).

[0867] El primer día (D1), los ratones se sometieron a una inyección hidrodinámica de Ringer o IL-23 EEV en Ringer en la vena de la cola.

[0868] A partir del D5, dos veces por semana, se puntuó a los ratones según los síntomas clínicos hasta el final del experimento.

[0869] El día 5, se recogió sangre mediante punción en la vena submandibular para evaluar la concentración sérica de IL-23.

[0870] El día 9, los ratones de todos los grupos recibieron la sonda ProSense® 680 (0,8 nmol/10 g, i.p.). El día 10, se anestesiaron los ratones. Luego se midió la infiltración de granulocitos utilizando imágenes moleculares in vivo (sistema de imágenes Bruker InVivo Xtreme).

[0871] En D11, la aleatorización se realizó según la puntuación y las imágenes moleculares ProSense® 680.

[0872] A partir del D12, a los ratones se les dosificó el compuesto de prueba o el vehículo.

[0873] El D19, se tomaron muestras de sangre en los momentos T0, T1h, T3h y T6h después de la última dosis. El plasma se separó y se mantuvo a 20 °C hasta el bioanálisis.

[0874] El D36, los ratones de todos los grupos se sacrificaron 2 h después de la última administración del compuesto.

[0875] La sangre total se recogió en un tubo de sangre de suero y se mezcló mediante inversión suave de 8 a 10 veces. Después de la coagulación, las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 1800 x g. Después de la centrifugación, el suero se almacenó a -80 °C.

4.7.4. Evaluación de la enfermedad

[0876] El peso corporal se evaluó al inicio del estudio, luego dos veces por semana y en el momento del sacrificio.

[0877] Dos veces por semana se puntuaron los signos clínicos de inflamación: 0 para pata normal; 1 si hay hinchazón de un dedo; 2 si hinchazón de dos o más dedos; 3 si hay hinchazón de toda la pata. Las puntuaciones de todas las extremidades se sumaron para producir una puntuación global.

[0878] El día 32, los ratones de todos los grupos recibieron la sonda ProSense® 680 (0,8 nmol/10 g, i.p.) y la sonda OsteoSense® 750EX (0,8 nmol/10 g, i.p.). El día 33, se anestesiaron los ratones y se midió la infiltración de granulocitos y la remodelación ósea utilizando imágenes moleculares in vivo (sistema de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme).

[0879] Había 10 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de vehículos enfermos para la puntuación y el análisis de imágenes, frente al grupo de vehículos simulados para el peso corporal.

4.7.5. Resultados

[0880] Cuando se somete a este protocolo, el Comp. 19 dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d., el Comp 219 dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d., el Comp 261 dosificado a 50 mg/kg p.o. b.i.d., y el Comp 174 dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d. mostró una disminución estadísticamente significativa de la puntuación clínica en comparación con el grupo de vehículo enfermo.

4.8. Modelo de artritis inducida por anticuerpos de colágeno murino (CAIA)

4.8.1. Materiales

[0881] Cóctel de anticuerpos ArthritoMab™ para inducir artritis y lipopolisacárido (LPS) de Escherichia coli el serotipo 055:B5 se adquiere de MD Biosciences (Oakdale, MN, EE. UU., N.º Cat CIA-MAB-50); PBS IX (GIBCO, N.º Cat 140190-086) se obtiene de ThermoFisher Scientific, y Enbrel® (etanercept) se adquiere de Chondrex (L'Isle d'Abeau, Francia, N.º Cat 3771910).

4.8.2. Animales

[0882] Se obtienen ratones hembra BALBc de cinco a siete semanas de edad de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.8.3. Diseño del estudio

[0883] Los efectos terapéuticos de los compuestos de la invención se prueban en el modelo CAIA de ratón (MD Biosciences 2008; Nandakumar et al. 2003). El día 1 (D1), los ratones se dividen aleatoriamente en grupos iguales que contienen 10 ratones. Todos los ratones, incluido el vehículo, excepto el grupo no tratado, se inmunizan con el cóctel ArthritoMab™ (100 mg/kg, i.v., 200 μ l/ratón) y se inicia el tratamiento con el compuesto o el vehículo. El peso corporal y la puntuación clínica de cada ratón se evalúan todos los días excepto el fin de semana hasta el final del estudio. En D4, todos los ratones, excepto el grupo no tratado, reciben una exposición a LPS (2,5 mg/kg, i.p.). En D11, se sacrifican todos los ratones y se toman muestras de sangre en un tubo de suero. Después de la centrifugación, el suero se recoge y se congela a -80 °C en espera del análisis (por ejemplo, niveles de citocinas, expresión génica, niveles de compuestos). Para las lecturas histológicas, las patas traseras derecha e izquierda se recogen individualmente en viales (mínimo de 25 ml) llenos de formaldehído tamponado al 4 % durante un mínimo de 24 h hasta un máximo de 4 días a temperatura ambiente.

4.8.4. Evaluación clínica de la artritis

[0884] La artritis se califica según el método de Khachigian 2006; Lin et al 2007 y Nishida et al. 2004 (Khachigian 2006; Lin et al. 2007; Nishida et al. 2004). La hinchazón de cada una de las cuatro patas se clasifica con la puntuación artrítica de la siguiente manera:

Puntuación	Definición
0	sin síntomas
1	enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón aparentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados
2	enrojecimiento moderado e hinchazón de dos o más tipos de articulaciones
3	enrojecimiento severo e hinchazón de toda la pata, incluidos los dedos
4	extremidad máximamente inflamada con afectación de múltiples articulaciones

[0885] La puntuación clínica final es la puntuación acumulada de las cuatro patas (puntuación clínica acumulativa máxima de artritis de 16 por animal) (Nishida et al. 2004). Se dibuja una curva de puntuación clínica acumulativa para cada grupo y se calcula el área bajo la curva. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett versus grupos de vehículos.

4.9. Modelo terapéutico murino de dermatitis atópica inducida por aplicación tópica de MC903

4.9.1. Materiales

[0886] La metilcelulosa al 0,5 % (N.º Cat AX021233) se obtiene de VWR. MC903 (calcipotriol, N.º Cat 2700/50) se obtiene de Tocris Bioscience (Bristol, Reino Unido). ProSense® 680 (N.º Cat NEV10003) se obtiene de PerkinElmer (Massachusetts, EE.UU.). RNAlater® (N.º Cat AM7021) se obtiene de Ambion (California, EE.UU.).

4.9.2. Animales

[0887] Los ratones BALB/cN (hembras, 18-20 g de peso corporal) o CD1/Swiss (hembras, 24-26 g de peso corporal) se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.9.3. Diseño del estudio

[0888] El diseño del estudio está adaptado de Li M. et al. (Li et al. 2006). El primer día (D1), los ratones se anestesian y se afeitan alrededor de las dos orejas. A partir de D1, se aplican tópicamente 20 μ l de EtOH o 2 nmol de MC903 (en 20 μ l de EtOH) en cada oreja de los ratones hasta D9, D11 o D15 (excepto durante el fin de semana).

[0889] Desde el D5, a los ratones se les dosifica el compuesto de ensayo (15 o 30 mg/kg, p.o., b.i.d. en metilcelulosa 0,5 %) o dexametasona (5 mg/kg, p.o., q.d. en metilcelulosa 0,5 %) o con vehículo, hasta D10, D12 o D16.

4.9.4. Cuantificación de niveles de compuestos en plasma

[0890] Las concentraciones en plasma de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método CL-EM/EM en el que el espectrómetro de masas se opera en modo de electropulverización positiva o negativa.

4.9.5. Determinación de parámetros farmacocinéticos

[0891] Los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando Phoenix® WinNonlin® (Pharsight®, EE. UU.).

4.9.6. Evaluación de la enfermedad

[0892] El grosor de cada oreja se mide inmediatamente antes de la primera aplicación de MC903 (valor inicial), tres veces por semana, y en el momento del sacrificio utilizando un medidor de espesor (Mitutoyo, Absolute Digimatic, N.º Cat 547-321).

[0893] El peso corporal se evalúa inmediatamente antes de la primera aplicación de EtOH (valor inicial), tres veces por semana y en el momento del sacrificio.

[0894] En D8, D10 o D11, los ratones de todos los grupos reciben la sonda ProSense® 680 (0,8 nmol/10 g, i.p.). Al día siguiente (D9, D11 o D12), se anestesian los ratones. Luego se mide la infiltración de granulocitos usando imágenes moleculares in vivo (sistema de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme, longitud de onda de excitación: 630 nm, longitud de onda de emisión: 700 nm, tiempo de adquisición: 5 segundos).

[0895] En D10, D12 o D16, 2 h después de la última dosis, se sacrifican los ratones, se recoge la sangre total en tubos recubiertos con EDTA y se congela el plasma para mediciones adicionales (incluido el compuesto circulante).

[0896] Se recogen los pabellones auriculares de las orejas. Una oreja se corta longitudinalmente en 2 mitades. La mitad se fija en tampón de formaldehído al 3,7 % para histología; el otro se sumerge en RNAlater® para evaluar la expresión genética.

[0897] Hay 8 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente a grupos de vehículo MC903 (ratones tratados con MC903 a los que se les administró vehículo solo) para el grosor y peso de la oreja, y/o versus Grupo de vehículo EtOH (ratones tratados con EtOH a los que se les administró vehículo solo) para el peso corporal.

4.9.7. Histología

[0898] Después del sacrificio, se recogen las medias orejas y se fijan en formaldehído al 3,7 % antes de incluirlas en parafina. Se inmunotifien secciones de 4 μ m de espesor mediante inmunohistoquímica con anticuerpo anti-CD3. Las áreas de células inmunoteñidas de una sección completa por ratón se miden mediante análisis de imágenes (software CaloPix, TRIBVN Healthcare, Francia). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de vehículos MC903.

4.9.8. Análisis de expresión genética

[0899] Se quitan las orejas de la solución de RNAlater® y se colocó en Trizol® después de la disrupción con perlas de cerámica de 1,4 mm en un homogeneizador Bertin Instruments Precellys®. Luego se extrae el ARN total usando un protocolo de fenol/cloroformo y se purifica con un QIAcube usando un kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, N.º Cat 74171). Se prepara ADNc y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen utilizando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = IL4, IL5, IL13, TSLP, IL33, ST2, IL25, IL31, IFN γ , IL6, IL10, LCN2, S100A8 y S100A9) se calculan en relación con los niveles de expresión del gen constitutivo (HPRT, GAPDH y β -actina).

Todos los datos de qPCR se expresan como media $\pm$ SEM de la cantidad relativa normalizada (NRQ) calculada de acuerdo con los siguientes pasos:

1- Calcular la media geométrica de NRQ para cada grupo de animales

$$NRQ_{\text{muestra}} = \frac{2^{-Cq_{GOI}}}{\text{Media geométrica} (2^{-Cq_{HPRT}}, 2^{-Cq_{GADPH}}, 2^{-Cq_{\beta\text{-actina}}})}$$

2- Calcule el NRQ escalado en comparación con el grupo de vehículos MC903

$$NRQ_{\text{escalado}} = \frac{NRQ_{\text{muestra}}}{\text{Media geométrica} (NRQ_{\text{muestra MC903 grupo de vehículo}})}$$

[0900] La prueba estadística utilizada es el análisis de varianza ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de vehículo EtOH y/o el grupo de vehículo MC903.

4.10. Choque endotóxico inducido por LPS en ratones

[0901] La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una rápida liberación de factor de necrosis tumoral soluble (TNF α) en la periferia. Este modelo se utiliza para evaluar posibles bloqueadores de la liberación de TNF α in vivo.

4.10.1. Materiales

[0902] Lipopolisacárido (LPS) de Escherichia coli el serotipo O111:B4 se obtiene de Sigma Aldrich (N.º Cat L2630).

4.10.2. Animales

[0903] Los ratones BALB/cAnNCrI (hembras, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de Charles River (Calco, Italia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22 ± 2 °C, se proporcionan alimento y agua a placer.

4.10.3. *Diseño del estudio*

[0904] A los ratones se les dosifica una vez por vía oral (p.o.) o subcutánea (sc) el compuesto probado en el vehículo apropiado.

[0905] En la T_{máx} del compuesto, se inyectan 100 pg de LPS (en H₂O) por vía intraperitoneal a ratones. Se incluye un grupo de control que comprende administrar el vehículo sin una exposición a LPS.

[0906] Los ratones se sacrifican 90 minutos después de la exposición a LPS y se recoge sangre en tubos heparinizados. El plasma se obtiene por centrifugación durante 15 min, 2000 x g a +4 °C y se congela a -80 °C antes del análisis de citocinas.

4.10.4. *Evaluación de la enfermedad*

[0907] El TNF α y la IL-10 se cuantifican en plasma mediante kits de detección AlphaLISA obtenidos de PerkinElmer (Massachusetts, EE. UU.), N.º Cat AL505C y AL502C, respectivamente.

[0908] Las estadísticas se realizan con el software Prism 5.03 (GraphPad).

[0909] Los compuestos activos se definen por mostrar una disminución estadísticamente significativa en TNF α con o sin una inducción estadísticamente significativa de IL-10.

4.11. *Modelo con ablación de resistencia a múltiples fármacos (MDRa1) (ratones)*

4.11.1. *Principio de ensayo*

[0910] Ratones deficientes en Abcb1a (MDRa1) desarrollan colitis espontánea que puede acelerarse por la infección con *Helicobacter bilis*. Este modelo se utiliza para evaluar la capacidad de un compuesto para tratar o prevenir la colitis (Maxwell et al. 2015).

4.11.2. *Materiales*

[0911] El PBS estéril (Gibco, N.º Cat 20012027) se obtiene de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE.UU.); Brucella Agar (N.º Cat 211086) se obtiene de Becton Dickinson (New Jersey, EE.UU.); La base de caldo Brucella (N.º Cat B3051-500g) se obtiene de Sigma Aldrich (Missouri, EE. UU.). La sangre de oveja desfibrinada (N.º Cat SR0051) y Campygen (N.º Cat CN0025) se obtienen de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.). *H. bilis* ATCC 51360 se obtiene de LGC Standards (Molsheim, Francia) y Combur testE (N.º Cat 11896857) se obtiene de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza).

4.11.3. *Animales*

[0912] Se obtienen ratones hembra MDR1a (FVB.129P2-Abcb1a^{tm1BorN7}) de siete a nueve semanas de edad de Taconic (Rensselaer, NY, EE. UU.) y ratones hembra FVB de siete a nueve semanas de edad se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.11.4. *Preparación de inóculo de H. bilis*

[0913] El vial congelado de *H. bilis* se descongela, se pone en caldo Brucella y se incuba en agar Brucella inclinado que contiene un 5 % de sangre de oveja desfibrinada en condiciones de microaerofilia a 37 °C durante 4 a 5 días. En D1, justo antes de la administración, una parte de cultivo de *H. bilis* se diluye en PBS para obtener 10⁷ ufc/ratón y una segunda parte se pone en caldo de Brucella fresco y se incuba como anteriormente durante 7 días. En D8, justo antes de la administración, el cultivo de *H. bilis* se diluye en PBS para obtener 10⁷ ufc/ratón.

4.11.5. *Diseño del estudio*

[0914] Después de un período de aclimatación de 10 días, se determina el índice de actividad de la enfermedad de cada ratón MDR1a para constituir grupos homogéneos en cuanto a la puntuación DAI entre grupos. A todos los ratones (10 ratones por grupo), excepto al grupo simulado (n=10), se les administra luego por vía oral un inóculo de *H. bilis* (10⁷ ufc/ratón) y el tratamiento comienza según el protocolo durante seis semanas. Siete días después del inicio del tratamiento, se realiza una segunda administración de *H. bilis*. Durante todo el período de tratamiento, el índice de actividad de la enfermedad se determina dos veces por semana. Seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrifican los ratones, se toman muestras de sangre y se recoge el colon completo y se enjuaga con PBS estéril. Los dos puntos recolectados se miden y pesan para determinar la relación peso/longitud del colon, y en las muestras se realizan análisis histológicos, expresión genética, medición del nivel de proteínas y/o análisis de inmunofenotipado de FAC. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post-hoc de Dunnett versus grupos de vehículos.

4.11.6. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI)

[0915] La puntuación DAI de cada ratón (suma de puntuaciones de pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal) se controla durante todo el período de tratamiento y se obtiene una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	Evolución del peso	Consistencia de las heces	Sangrado rectal*
0 Puntos	Sin pérdida de peso (frente a DI)	Heces bien moldeadas	
1 punto	del 1 al 5 %	Heces semiblandas	
2 puntos	del 5 al 10%	Heces blandas que no se pegan al ano	
3 puntos	del 10 al 20%	Heces semilíquidas que no se pegan en el ano	
4 Puntos	> 20 %	Heces líquidas que quedan pegadas al ano	

*Se deposita un pedacito de heces en un vial que contiene 1 ml de D-PBS y se homogeneiza, se deposita en una tira reactiva (Combur TestE), aparece un color según la intensidad de la sangre en las heces, se da una puntuación según esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.12. Modelo de ratón con fibrosis inducida por radiación

4.12.1. Resumen del estudio

[0916] La neumonitis y la fibrosis pulmonar son las principales complicaciones inducidas por la radiación después de la radioterapia torácica, que es uno de los principales tratamientos para el cáncer de pulmón y de mama, los linfomas y el acondicionamiento de trasplantes hematopoyéticos. El objetivo de este modelo es evaluar el efecto de un compuesto de la invención en la fibrosis pulmonar inducida por radiación en ratones (Favaudon et al. 2014), en particular sobre la funcionalidad pulmonar (flexiVent®) y el marcador de fibrosis (Colágeno I).

4.12.2. Animales

[0917] Se mantienen ratones hembra C57BL/6J de 7 semanas de edad (18-22 g) de Charles River (Ecully, Francia), número de lote S1672) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h a 22 °C con acceso a placer al agua del grifo y a los alimentos.

4.12.3. Materiales

[0918] Los compuestos de ensayo se disuelven/suspenden en un vehículo apropiado antes de su uso y se mantienen libres de luz, bajo agitación a temperatura ambiente.

[0919] Se congela una alícuota de la formulación (~200 µl) a TO (día de preparación) y se revisan todas las formulaciones (diariamente) para detectar cualquier cambio de aspecto.

[0920] El volumen de dosis administrado es de 10 ml/kg y el volumen se adapta según la media (peso corporal (PC) del grupo de la siguiente manera: 200 µl si el PC medio < 22,5 g, 250 µl si el PC medio > 22,5 g; 300 µl si el PC medio > 27,5 g.

4.12.4. Procedimiento experimental in vivo

[0921] El día 1 de la semana 1, los animales se exponen en el tórax a una dosis de irradiación de 17 Gray, bajo anestesia con isoflurano.

[0922] Al comienzo de la semana 18 después de la radiación (DI), los animales se distribuyen aleatoriamente en 6 grupos de estudio (15 sujetos por grupo): 1) simulado (vehículo: metilcelulosa (MC) 0,5 %), 2) enfermo (vehículo: metilcelulosa (MC) 0,5 %), 3) control positivo (nintedanib dosificado 60 mg/kg en 0,1 % de Natrosol™), y 4) 3 grupos de compuesto de ensayo (60 mg/kg en 0,5 % de metilcelulosa (MC)), y dosificado p.o. b.i.d. hasta el D23 (semana 21).

[0923] El peso corporal se registra una vez a la semana, y el día 23, FlexiVent® realiza la medición de la función pulmonar bajo anestesia (Devos et al. 2017) para todos los grupos (6 mediciones exitosas por grupo) antes del sacrificio.

[0924] Los pulmones se recogen y se fijan en formaldehído al 4 % durante 24 h antes de incluirlos en parafina. Se inmunotifien secciones de 4 µm de espesor con anticuerpo anticógeno I (LSBio, 2401 Fourth Avenue Suite 900, Seattle WA 98121, EE. UU., N.º Cat LS-343921). Las secciones se desparafinan y se procesan mediante recuperación de antígeno por calor antes de la incubación durante una hora con el anticuerpo primario. El anticuerpo anticógeno I se detecta y amplifica mediante el kit ImmPress (Vector Laboratories, 3, Accent Park, Bakewell Road, Orton Southgate, Peterborough, PE2 6XS, Reino Unido, N.º Cat MP-7401). Luego, las secciones inmunotefidas se escanean (Nanozoomer,

Hamamatsu) antes de la cuantificación mediante análisis de imágenes (software CaloPix, TRIBVN Healthcare). Los datos se expresan como porcentaje de área de colágeno I por área de tejido pulmonar.

[0925] Se promedian los valores de todos los ratones del mismo grupo. Los datos se expresan como media $\pm$ sem y se comparan con un ANOVA unidireccional sobre datos transformados logarítmicamente y según ensayo Dunnett post-hoc. Los niveles significativos se definen como * ($p<0,05$), ** ($p<0,01$) o *** ($p<0,001$) frente a grupo de control irradiado.

4.13. La bleomicina indujo fibrosis pulmonar en ratones

4.13.1. Resumen del estudio

[0926] El objetivo del estudio es probar la eficacia de un compuesto de prueba en tres dosis diferentes en un modelo de 14 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.13.2. Animales

[0927] Este estudio se realiza en ratones macho C527BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante al menos 5 días en un ambiente mantenido a 22 °C, con una humedad relativa del 55 % y con 15-20 g de cambios de aire por h en ciclos de luz de 12 h. Se proporciona agua y comida granulada para ratones ad libitum.

[0928] Al menos un día antes del inicio del experimento, todos los animales se asignan aleatoriamente en grupos como se indica en la siguiente tabla.

Tabla XI. Grupos de estudio

Grupos	Objetivo	n	Dosis	Calendario de tratamiento Días (Frecuencia)	Ruta	Vehículo
1 PBS+vehículo	control	15	-	D0-D14 (b.i.d.)	ND	ND
2 BLM+vehículo	control	15	-	D0-D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
3 BLM+ pirfenidona	control	15	50 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p.o.	0,1 % Natrosol™
4 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	1 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
5 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	3 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	10 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
7 BLM+ compuesto de ensayo satélite para PK	activo	10	10 mg/kg	D0-D7 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0,5 % 20/80 (v/v)

4.13.3. Materiales

[0929] El disolvente para las soluciones de prueba se prepara añadiendo 0,5 g de hidroxietilcelulosa (Natrosol™) en 500 ml de agua destilada (0,1 %) con agitación continua sin calentar durante 5 h en un agitador magnético.

[0930] Para preparar una solución para la provocación intranasal (i.n.), se descongelan y diluyen soluciones madre de bleomicina de 0,8 mg/ml (N.º Cat BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.) y se diluyen en 330 μ l de solución salina.

[0931] Antes de la administración i.n., los ratones se anestesian i.p.

[0932] La formulación fresca de pirfenidona se prepara diariamente en formulaciones de Natrosol™ al 0,1 % hasta una concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, se pesan los animales y la cantidad de pirfenidona administrada se ajusta en consecuencia a los pesos individuales correspondientes a 10 ml/kg de peso corporal, dos veces al día por vía oral, con intervalos de 7,5 h entre dos administraciones.

[0933] Finalmente, las soluciones del compuesto de prueba se preparan disolviendo la cantidad adecuada de dicho compuesto de prueba en PEG 400 (20 % del volumen final) y luego MC 0,5 % (80 % del volumen final) para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0,3 mg/ml y 0,1 mg/ml, produciendo así un compuesto para dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, se pesan los animales y se ajusta la cantidad administrada de acuerdo con el peso individual.

[0934] El volumen de aplicación de las dosis de prueba corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de prueba se administran por vía oral dos veces al día, con un intervalo de 7,5 h entre dos administraciones.

4.13.4. Estudio

[0935] Los animales se examinan clínicamente dos veces al día y se registran los signos y parámetros clínicos. Los animales se pesan diariamente a partir de DO.

[0936] El día 14, 2 h después de la dosificación con vehículo, pirfenidona o compuesto de prueba, se sacrifican los ratones.

[0937] Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo superior derecho del pulmón se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela inmediatamente en nitrógeno líquido y se somete a un análisis de expresión génica.

[0938] Todos los pulmones restantes se colocan en botellas marcadas que contienen formalina tamponada al 10 % para una evaluación histopatológica adicional.

4.14. Modelo terapéutico de ratones de 21 días con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

[0939] El objetivo del estudio es probar la eficacia de un compuesto de prueba en tres dosis diferentes en un modelo de 21 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.14.1. Animales

[0940] Este estudio se realiza en ratones macho C57BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante al menos 5 días en un ambiente mantenido a 22 °C, con una humedad relativa del 55 % y con 15-20 g de cambios de aire por hora en ciclos de luz de 12 h. Se proporciona agua y comida granulada para ratones ad libitum.

[0941] Al menos un día antes del inicio del experimento, todos los animales se asignan aleatoriamente en grupos como se indica en la siguiente tabla.

Tabla XII. Grupos de estudio

Grupos	Objetivo	n	Dosis	Horario de tratamiento Días (Frecuencia)	Ruta	Vehículo
1 PBS+Vehículo	control	15 o 6		D7-D21 (b.i.d.)	ND	ND
2 BLM+Vehículo	control	15		D7-D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
3 BLM+ Nintedanib	control	15	60 mg/kg	D7-D21 (q.d. o b.i.d.)	p.o.	0,1 % de Natrosol™
4 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	1 mg/kg	D7-D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
5 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	3 mg/kg	D7-D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	10 mg/kg	D7-D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v)
7 BLM+ compuesto de ensayo satélite para PK	activo	10	10 mg/kg	D7-D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v)

4.14.2. Materiales

[0942] El disolvente para las soluciones de prueba se prepara añadiendo 0,5 g de hidroxietilcelulosa (Natrosol™) en 500 ml de agua destilada (0,1 %) con agitación continua sin calentar durante 5 h en un agitador magnético.

[0943] Para preparar una solución para la provocación intranasal (i.n.), se descongelan y diluyen soluciones madre de bleomicina de 0,8 mg/ml (N.º Cat BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.) y se diluyen en 330 µl de solución salina. Antes de la administración i.n., los ratones se anestesian i.p.

[0944] La formulación nueva de nintedanib se prepara diariamente en formulaciones de Natrosol™ al 0,1 % hasta una concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, se pesan los animales y la cantidad de nintedanib administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales correspondientes a 10 ml/kg de peso corporal, una vez al día por vía oral.

[0945] Finalmente, las soluciones del compuesto de prueba se preparan disolviendo la cantidad adecuada de dicho compuesto de prueba en PEG 400 o PEG 200 (20 % del volumen final) y luego MC 0,5 % (80 % del volumen final) para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0,3 mg/ml y 0,1 mg/ml, produciendo así un compuesto para dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, se pesan los animales y se ajusta la cantidad administrada de acuerdo con el peso individual.

[0946] El volumen de aplicación de las dosis de prueba corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de prueba se administran por vía oral dos veces al día, con un intervalo de 7,5 h entre dos administraciones.

4.14.3. Estudio

[0947] Los animales se examinan clínicamente dos veces al día. La lista de signos y parámetros clínicos se indica en la tabla de criterios de valoración en humanos. Los animales se pesan diariamente a partir de DO.

[0948] El día 21, 2 h después de la dosificación con vehículo, nintedanib o compuesto de prueba, se sacrifican los ratones.

[0949] Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo superior derecho del pulmón se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela inmediatamente en nitrógeno líquido y se somete a un análisis de expresión génica.

[0950] Todos los pulmones restantes se colocan en botellas marcadas que contienen formalina tamponada al 10 % para una evaluación histopatológica adicional.

4.14.4. Análisis de muestras, procesamiento de datos y evaluación estadística

[0951] Los datos de peso corporal y de peso pulmonar se procesan utilizando MS Excel. El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan utilizando el software GraphPad Prism. Se emplean ANOVA unidireccional o la prueba de Mann-Whitney para el peso de los pulmones. Se emplean ANOVA de dos vías para los cambios de peso corporal.

[0952] Las diferencias entre grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

[0953] Para la evaluación histopatológica, los pulmones completos (excepto el pulmón derecho superior de la muestra) se incluyen en parafina y se tiñen con tricrómico de Mallory.

[0954] Los cambios histológicos pulmonares se evalúan utilizando la modificación de Matsuse de la puntuación de Ashcroft (Ashcroft et al. 1988; Matsuse et al. 1999). El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan utilizando el software GraphPad Prism. Se emplea una prueba de Mann-Whitney.

[0955] Las diferencias entre grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Puntuación de Ashcroft	Definición
1	Pulmones normales (sin fibrosis)
2	Engrosamiento fibrótico mínimo de las paredes alveolares o bronquiales (red de finas fibrillas de colágeno)
3	Engrosamiento fibrótico moderado de las paredes sin daño evidente a la arquitectura pulmonar
4	Fibrosis con daño de la estructura pulmonar (bandas fibrosas gruesas o pequeñas masas fibrosas, fibrillas de colágeno intraalveolar)
5	Gran área fibrosa con distorsión severa de la estructura pulmonar.

4.14.5. Análisis PK - Grupo 7

4.14.5.1. Protocolo

[0956] Los animales del grupo 7 (n=10) se incluyen únicamente para el estudio farmacocinético y no están sujetos a puntuación de signos clínicos.

[0957] A estos animales se le induce la enfermedad al inicio del tratamiento el día 0 (DO) y se sacrifican secuencialmente el D7 a las 1 h, 3 h, 6 h, 8 h, 24 h después de la primera administración del compuesto de prueba.

[0958] Se recoge una muestra de sangre (50 µl) de la vena de la cola en tubos de anticoagulante con heparina de litio para cada momento y se mantiene en hielo hasta la separación. En un plazo máximo de 30 minutos después de la recolección, las muestras de sangre se centrifugan a 2000 x g durante 10 minutos a 4 °C y las muestras de plasma resultantes se dividen en alícuotas en tubos de polipropileno (1 x 25 µl). Las muestras se almacenan congeladas a -20 °C hasta su análisis.

[0959] El tejido pulmonar se recoge en el momento del sacrificio después de tomar una muestra de sangre de cada animal, luego se pesa y se coloca en tubos de polipropileno antes de congelarlo. Las muestras se almacenan congeladas a -80 °C hasta su análisis.

4.14.5.2. Concentración plasmática y análisis farmacocinético.

[0960] Las concentraciones en plasma y pulmón se miden mediante CL-EM/EM. Las muestras se preparan para el análisis CL-EM/EM mediante precipitación de proteínas. Las concentraciones plasmáticas medidas por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se informan como por debajo del límite de cuantificación (BLQ). Las concentraciones del compuesto de prueba en plasma se expresan en ng/ml. Se calculan las concentraciones plasmáticas medias. Para el cálculo medio, las concentraciones por debajo del LLOQ se establecen en cero. Por lo tanto, los valores medios pueden ser BLQ. La desviación estándar (SD), el error estándar de la media (SE) y el coeficiente de variación (CV, %) se tabulan cuando al menos tres valores de concentración plasmática están por encima del LLOQ.

[0961] El análisis no compartimental de concentraciones plasmáticas individuales se realiza utilizando Phoenix™ WinNonlin® 6.3 (Pharsight Corporation) para determinar al menos los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Concentración plasmática máxima, C_{máx} (µg/ml) con el tiempo correspondiente, t_{max} (h),
- Área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo hasta la última concentración cuantificable AUC_{0-t} o hasta 24 h AUC_{0-24 h} (µg.h/ml) (si el compuesto es cuantificable hasta 24 h después de la dosis) y/o hasta infinito AUC_{0-∞}, (µg.h/ml) se calcula según la regla trapezoidal lineal arriba/registro abajo. Se puede calcular el AUC parcial si se considera necesario. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se establecen en cero. No se calcula ningún AUC si hay menos de tres puntos de tiempo cuantificables. AUC_{0-∞} se considera si %AUC_{extra} < 20 %,
- La vida media de eliminación terminal aparente, t_{1/2} (h) solo se informa si se utilizan tres o más puntos temporales, excluyendo t_{max} para la regresión lineal, y si el R² ajustado > 0,80.
- Dosis normalizada de AUC y C_{max}.
- Se calculan los parámetros farmacocinéticos medios. La desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV, %) se tabulan si hay al menos tres valores disponibles.

4.14.6. Resultados

[0962] Cuando se somete a este protocolo, el **Comp. 219** dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d. en PEG200/MC 0,5 % 20/80 (v/v) el vehículo mostró una disminución estadísticamente significativa de la puntuación de Ashcroft en comparación con el grupo de vehículo (metanálisis de dos series de estudios idénticas agrupadas).

4.15. Modelo de transferencia de linfocitos T (ratones)

4.15.1. Materiales

[0963] DynaMag (N.º Cat 12321D y 123203D) se obtiene de Life Technologies Invitrogen (California, EE.UU.); las células treg DynabeadsFlowComp Mouse CD4+CD25 (N.º Cat 11463D) se obtienen de Life Technologies Invitrogen (California, EE.UU.), Fetal Bovine Serum (suero bovino fetal) (GIBCO), N.º Cat 10270-106; RPMI (Gibco) N.º Cat 32404-014 y D-PBS IX sin CaCl₂ sin MgCl₂ (GIBCO), N.º Cat 14190-086 se obtienen de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE.UU.). Tampón de lisis de glóbulos rojos (RBC) 10 X, N.º Cat BLE420301 obtenido de Ozyme (Montigny-le-Bretonneux, Francia). Tamiz celular (rejilla de 70 µm), N.º Cat 352350, obtenido de Corning (Nueva York, EE.UU.). Albúmina de suero bovino (BSA), N.º Cat A9647-50g y EDTA, N.º Cat EDS-100 g obtenidos de Sigma Aldrich (Missouri, EE.UU.) y Combur testE, N.º Cat 11896857, obtenido de Roche Diagnostics (Basel, Suiza).

4.15.2. Animales

[0964] Se obtienen ratones hembra BALBc/N de cinco a siete semanas de edad y ratones hembra SCID de cinco a siete semanas de edad de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 °C, se proporciona comida y agua a placer.

4.15.3. Diseño del estudio

[0965] Los efectos terapéuticos de los compuestos se ensayaron en el modelo de transferencia de linfocitos T de ratón (Lindebo Holm et al. 2012). Después de un período de aclimatación de 7 días, se sacrifican ratones BALBc/N, se extirpan los bazo, se homogeneizan, se enjuagan con D-PBS y se centrifugan. Los sedimentos celulares se resuspenden en tampón de aislamiento de lisis de glóbulos rojos (D-PBS, EDTA, BSA, 1/1/1) y se centrifugan, luego se resuspenden en tampón de aislamiento y se procesan siguiendo el protocolo del kit Dynabeads de células treg CD4+CD25 de ratón DynabeadsFlowComp. Las células obtenidas se resuspenden en RPMI y se inyectan 0,2 ml a ratones SCID mediante inyección intraperitoneal. Los ratones del grupo simulado reciben únicamente RPMI.

[0966] Catorce días después de la inyección de células, se toman muestras de 100 µl de sangre de cada ratón en condiciones anestésicas para determinar el nivel de CD4. El tratamiento comienza al día siguiente, con grupos homogeneizados por nivel de índice de actividad de la enfermedad (DAI). El índice de actividad de la enfermedad se determina dos veces por semana. De cuatro a seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrifican los ratones, se toman muestras de sangre y se extrae el colon completo y se enjuaga con PBS estéril, se mide y se pesa para determinar la relación peso/longitud del colon. Se diseccionan segmentos de colon para análisis histológico, expresión genética, medición del nivel de proteínas y/o se toman muestras totales para inmunofenotipado mediante FAC.

[0967] Hay 12 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis con la prueba de comparación múltiple de Dunn frente a grupos de vehículos.

4.15.4. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI)

[0968] La puntuación DAI de cada ratón (suma de puntuaciones de pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal) se controla durante todo el período de tratamiento y se obtiene una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	Evolución del peso	Consistencia de las heces	Sangrado rectal*
0 Puntos	Sin pérdida de peso (frente a DI)	Heces bien moldeadas	
1 punto	del 1 al 5 %	Heces semiblandas	
2 puntos	del 5 al 10%	Heces blandas que no se pegan al ano	
3 puntos	del 10 al 20%	Heces semilíquidas que no se pegan en el ano	
4 Puntos	> 20 %	Heces líquidas que quedan pegadas al ano	

*Se deposita un pedacito de heces en un vial que contiene 1 ml de D-PBS y se homogeneiza, se deposita en una tira reactiva (Combur TestE), aparece un color según la intensidad de la sangre en las heces, se da una puntuación según esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.16. Desestabilización quirúrgica del modelo de osteoartritis en ratón del menisco medial (DMM)

[0969] El experimento evalúa el efecto del fármaco modificador de la enfermedad de la osteoartritis (DMOAD) mediante el tratamiento profiláctico de compuestos que inhiben la progresión de la enfermedad estructural de la OA e idealmente también mejoran los síntomas y/o la función.

[0970] La cirugía DMM se realiza en las rodillas derechas de ratones macho C57BL/6 de 10 semanas de edad. Para el estudio profiláctico, el tratamiento sistémico (p.o.) comienza en el momento de la cirugía. Los ratones se sacrifican 8 semanas después de la cirugía y otro grupo se sacrifica 12 semanas después de la cirugía. Se recolectan las rodillas para una evaluación histopatológica detallada (Glasson et al. 2007). Por lo tanto, el modelo DMM captura de manera única la naturaleza progresiva crónica de la OA y la sensibilización asociada y los comportamientos relacionados con el dolor. Las rodillas se recolectan para histología, siguiendo métodos estándar (Miller et al. 2016).

4.17. Modelo de ratón ovariectomizado (OVX)

[0971] El modelo OVX se utiliza ampliamente para investigar problemas relacionados con la pérdida ósea posmenopáusica, un factor de riesgo primario para la osteoporosis.

[0972] Una cohorte de ratones hembra C57B16 de 12 semanas de edad se somete a una cirugía simulada o a OVX. Los animales se mantienen durante un período de 8 semanas, tiempo durante el cual se establece la pérdida ósea

hipogonadal. Luego, a las 20 semanas de edad (8 semanas después de la cirugía simulada o OVX), los ratones OVX se tratan una vez al día durante el transcurso de 4 semanas (Dempster et al. 2013).

[0973] Los siguientes criterios de valoración dirigidos al esqueleto se utilizan al finalizar el período de tratamiento de 4 semanas: μ -CT del fémur y las vértebras L5 para evaluar la masa ósea y la microarquitectura.

4.18. Enfermedad de injerto contra huésped crónica esclerodermatosa murina (cGvHD)

4.18.1. Visión general

[0974] En este modelo cGvHD, la fibrosis se induce en ratones BALB/c (H2^d) mediante trasplante alogénico de células de médula ósea y esplenocitos de ratones donantes B10.D2 (H2^d) (desajuste HLA menor). Los ratones receptores desarrollan fibrosis dérmica y pulmonar impulsada por la inflamación que se asemeja a los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa rápidamente progresiva (Zerr et al. 2012).

[0975] El tratamiento se administra sólo después de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la cGvHD esclerodermatosa.

4.18.2. Grupos de estudio

[0976] En este estudio se utilizan los siguientes grupos con ocho ratones cada uno

- *Grupo de control tratado con placebo y trasplantado singénicamente:*

Trasplante singénico de médula ósea y esplenocitos (BALB/c (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Aplicación de metilcelulosa al 0,5 % desde el día 21 al día 56 postrasplante.

- *Grupo de fibrosis tratada con vehículo:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Aplicación de metilcelulosa al 0,5 % desde el día 21 al día 56 postrasplante

- *Grupo de control para evaluar los niveles previos al tratamiento de fibrosis inducida por alotrasplante:* Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B 10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Sacrificio el día 21, antes de iniciar el tratamiento en los demás grupos.

- *Grupo de tratamiento:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)).

- Aplicación de un compuesto de prueba de la invención a 10 mg/kg po bid en metilcelulosa al 0,5 % desde el día 21 hasta el día 56 después del trasplante.

- *Grupo de control positivo:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Aplicación de 50 mg/kg qd de nintedanib desde el día 21 al día 56 postrasplante.

4.18.3. PK en estado estacionario

[0977] El D20, para los grupos que reciben compuestos de prueba, se extrae sangre de la vena de la cola de 2 animales por momento, en los siguientes momentos: predosis, 1, 3 y 6 h con anticoagulante Li-heparina.

[0978] Las muestras de sangre se mantienen en hielo y se centrifugan a aprox. 3500 x g, durante 10 min a +4 °C, dentro de 1 h después de la toma de muestra de sangre; el plasma se transfiere en tubos de polipropileno etiquetados y se almacena a -20 °C.

4.18.4. Muestreo y análisis

[0979] Los animales se sacrifican 2 h después de la última dosis y se recogen muestras de piel (biopsias por punción de 3 mm), pulmón, bazo y sangre para análisis histológico y de expresión génica.

4.18.5. Lecturas principales

[0980] Los efectos antifibróticos sobre la piel se analizan mediante la determinación del espesor dérmico, la cuantificación del colágeno lesional y la tinción de miofibroblastos.

[0981] En caso de efectos positivos sobre la fibrosis de la piel, los efectos sobre la fibrosis pulmonar se analizan mediante la puntuación de Ashcroft, el contenido de hidroxiprolina y la cuantificación del área cubierta de colágeno mediante tinción con SirCol.

4.18.6. Análisis

[0982] Basándose en los datos brutos de los animales individuales, se determinan las medias para cada grupo y se calcula el cambio porcentual de los controles de enfermedades. Los grupos de tratamiento se comparan con los controles

de enfermedades utilizando un análisis de varianza unidireccional (ANOVA de 1 vía) con un análisis post-hoc de Dunnett para datos medidos (paramétricos) o una prueba de Kruskal-Wallis con un análisis post-hoc de Dunn de datos puntuados (no paramétricos).

5 **OBSERVACIONES FINALES**

[0983] Debe entenderse que factores tales como la capacidad diferencial de penetración celular de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares *in vitro*.

[0984] Al menos algunos de los nombres químicos del compuesto de la invención, tal como se dan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado de forma automatizada mediante el uso de un programa de software de denominación química disponible comercialmente y no se han verificado de forma independiente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de denominación Lexichem vendida por OpenEye Scientific Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso en que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, prevalecerá la estructura representada.

REFERENCIAS

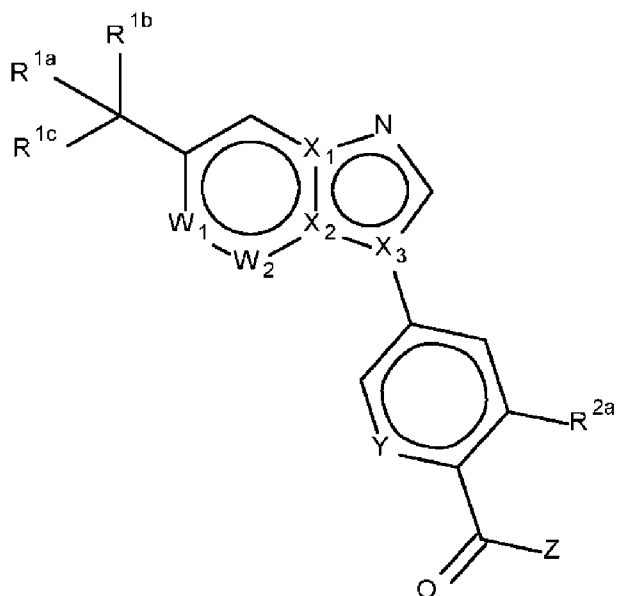
[0985]

- Argilés JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1, 245-251.
- Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J. Clin. Pathol.* 41, 467-470.
- Ashour Ahmed A et al. 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* 18, 109-121.
- Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.
- Bush KA et al. 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 46, 802-805.
- Charoenfuprasert S et al. 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* 30, 3 5 70-3 5 84.
- Clark K et al. 2012. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 16986-16991.
- Darling NJ et al. 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the antiinflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* 474, 521-537.
- Dempster DW et al. 2013. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 28, 217.
- Devos FC et al. 2017. Forced expiration measurements in mouse models of obstructive and restrictive lung diseases. *Respir. Res.* 18, 123.
- Favaudon V et al. 2014. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 245ra93.
- van der Fits L et al. 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* 182, 5836-5845.
- Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. 2007. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 15, 1061-1069.
- Jou I-M et al. 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen- induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 52, 339-344.
- Katoh Y et al. 2004. Salt-inducible kinase (SIK) isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217, 109-112.
- Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* 1, 2512-2516.
- Kumagai A et al. 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-Trihydroxy-4'-Methoxyflavon (4'-O-Methylfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* 6.
- Li M et al. 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 103, 11736-11741.
- Lin H-S et al. 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* 150, 862-872.
- Lindebo Holm T et al. 2012. Pharmacological Evaluation of the SCID T Cell Transfer Model of Colitis: As a Model of Crohn's Disease. *Int. J. Inflamm.* 2012, 412178.
- Liu JZ et al. 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* 45, 670-675.
- Matsuse T et al. 1999. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine model of bleomycin-induced lung injury. *Eur. Respir. J.* 13, 71-77.
- Maxwell JR et al. 2015. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 43, 739-750.
- MD Biosciences Inc. 2008. Monoclonal Antibody Induced Arthritis: a shorter, more synchronized alternative to the classic

- CIA model. *BioTechniques* 44, 279-280.
- Miller RE et al. 2016. Therapeutic effects of an anti-ADAMTS-5 antibody on joint damage and mechanical allodynia in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 24, 299-306.
- Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. 2003. Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice. *Am. J. Pathol.* 163, 1827-1837.
- 5 Nishida K et al. 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis Rheum.* 50, 3365-3376.
- Nixon M et al. 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* 5, 34-46.
- Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti-inflammatory macrophages by inhibiting the salt-inducible kinases. *Biochem. J.* 465, 271-279.
- 10 Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* 43, 1219-1223.
- Remington JP. 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, in Gennaro AR, (Ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.
- 15 Rizzo HL et al. 2011. IL-23-Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* 186, 1495-1502.
- Salvemini D et al. 2001. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* 44, 2909-2921.
- Sasaki T et al. 2011. SIK2 Is a Key Regulator for Neuronal Survival after Ischemia via TORC1 - CREB. *Neuron* 69, 106-119.
- 20 Shelton DL et al. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* 116, 8-16.
- Sherlock JP et al. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁺ enthesal resident T cells. *Nat. Med* 18, 1069-1076.
- Sims NA et al. 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 2338-2346.
- 25 Sina C et al. 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* 183, 7514-7522.
- Sundberg TB et al. 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 111, 12468-12473.
- 30 Tejón G et al. 2019. A Spontaneous Mouse Model of Lupus: Physiology and Therapy. *Lupus - New Adv. Chali.*
- Walsmith J et al. 2004. Tumor necrosis factor- α production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 31, 23-29.
- Wein MN et al. 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* 7, 13176.
- Wirtz S et al. 2007. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* 2, 541-546.
- 35 Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., WileyInterscience.
- Yao C et al. 2013. Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* 4, 1685.
- Yokogawa M et al. 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 66, 694-706.
- 40 Yu J et al. 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 32, 151-157.
- Zampeli E et al. 2017. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J. Autoimmun.* 78, 1-10.
- Zerr P et al. 2012. Combined Inhibition of c-Abl and PDGF Receptors for Prevention and Treatment of Murine Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease. *Am. J. Pathol.* 181, 1672-1680.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I:



I

en donde,

W_1 es N o CR^3 y W_2 es N o CH, con la condición de que W_1 y W_2 no pueden ser ambos N;

uno de X_1 , X_2 y X_3 es N y los otros dos son C;

Y es N o CR^{2b} ;

Z es

- $NR^{4a}R^{4b}$,
- NR^{4c} , en donde el átomo de N y R^{2a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalqueno condensado de 5-6 miembros que comprende un doble enlace, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros enlazado en N que comprende además cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente;

R^{1a} se selecciona entre

- H,
- halo,
- OH,
- CN,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^6 seleccionados independientemente,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más OH o heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- $C(=O)-R^7$,
- $NR^{8a}R^{8b}$,
- $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- OH,
- CN,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más OH, CN o alqueno C_{2-4} seleccionados independientemente,

- cicloalquilo C₃₋₇,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente, y
- NR^{10a}R^{10b},

o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆,
 o R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo en el que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹¹ seleccionados independientemente;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre

- halo,
- alquilo C₁₋₄,
- alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- NR^{12a}R^{12b}, y
- OH;

R³ es H, halo o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente;

R^{4a} es H o alquilo C₁₋₄;

R^{4b} se selecciona entre

- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R¹³ seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más R^{14a} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14b} seleccionados independientemente, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente;

R^{4c} es H, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo o -CN seleccionados independientemente;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre

- oxo,
- halo,
- CN,
- OH,
- NR^{15a}R^{15b},
- fenilo,
- cicloalquilo C₃₋₇,
- alquilnilo C₂₋₄,
- C(=O)-alcoxi C₁₋₄,
- alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo o fenilo seleccionados independientemente,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre

- halo,
- O-R¹⁶,
- NR^{17a}R^{17b},
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos seleccionados independientemente;

R⁷ es -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR^{18a}R^{18b} o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente H, -C(=O)-alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN u -OH seleccionados independientemente;

cada R⁹ es independientemente halo, -OH o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre

- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -CN o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- C(=O)-alquilo C₁₋₆, y
- C(=O)-alcoxi C₁₋₆;

5 cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un -OH o alcoxi C₁₋₄;
cada R¹³ se selecciona independientemente entre

- halo,
- CN,
- NR^{19a}R^{19b},
- OH,
- alcoxi C₁₋₄,
- cicloalquilo C₃₋₇,
- S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente;

20 cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona independientemente entre

- halo,
- oxo,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente,
- OH,
- alcoxi C₁₋₄, y
- NR^{20a}R^{20b};

30 cada R^{15a} y R^{15b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o -C(=O)-alcoxi C₁₋₄;

cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre

- H,
- S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR^{21a}R^{21b} o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

40 cada R^{17a} y R^{17b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente;

R^{18a} y R^{18b} son independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C₁₋₄ seleccionados independientemente;

cada R^{19a}, R^{19b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{21a} y R^{21b} es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

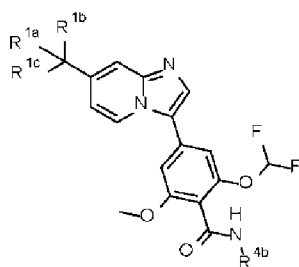
45 2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde W₁ es CR³ y R³ es H.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi C₁₋₄.

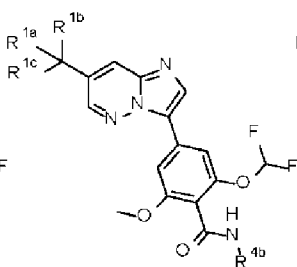
50 4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{2a} es -O-CH₃, sustituido con uno, dos o tres halos seleccionados independientemente.

55 5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es -NR^{4a}R^{4b} y R^{4a} es H.

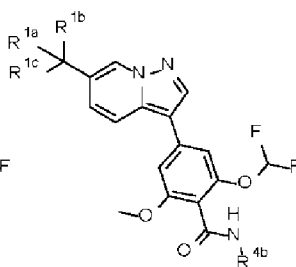
6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IIId:



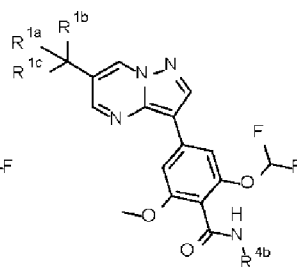
IIIa



IIIb



IIIc

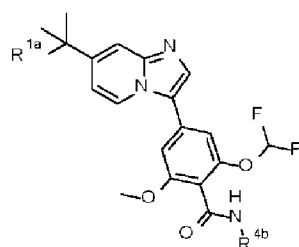


IIId

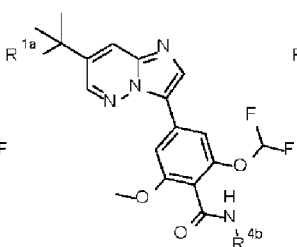
7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un ciclobutilo.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^{1b} y R^{1c} , junto con el átomo en el que están unidos, forman un oxetanilo o tetrahidropirranilo.

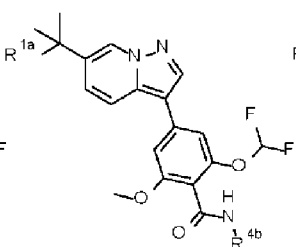
9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula IVe, IVf, IVg o IVh:



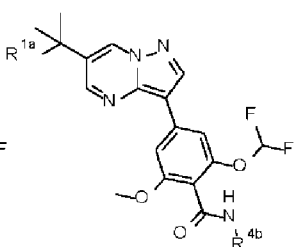
IVe



IVf



IVg



IVh

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{4b} es ciclopropilo o 2-fluorociclopropilo.

11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^{1a} es H, -OH o -CN.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-6} sustituido con un -OH.

13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en medicina.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo a trasplante, enfermedades que implican deterioro del reemplazo del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican deterioro del reemplazo óseo, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades relacionadas con la hipersecreción de TNF α , interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal.