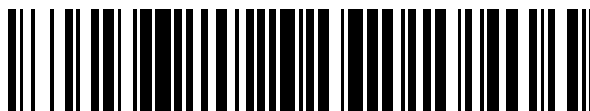


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 429**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2013 PCT/EP2013/064331**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2013 E 13739376 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2872508**

54 Título: **Derivados de imidazopiridina como moduladores de actividad de TNF**

30 Prioridad:

13.07.2012 GB 201212512
05.12.2012 GB 201221920

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BENTLEY, JONATHAN MARK;
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
BROWN, JULIEN ALISTAIR;
CAIN, THOMAS PAUL;
CHOVATIA, PRAFUL TULSHI;
FOLEY, ANNE MARIE;
GALLIMORE, ELLEN OLIVIA;
GLEAVE, LAURA JANE;
HEIFETZ, ALEXANDER;
HORSLEY, HELEN TRACEY;
HUTCHINGS, MARTIN CLIVE;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
JOHNSON, JAMES ANDREW;
JOHNSTONE, CRAIG;
KROEPLIEN, BORIS;
LECOMTE, FABIEN CLAUDE;
LEIGH, DEBORAH;
LOWE, MARTIN ALEXANDER;
MADDEN, JAMES;
PORTER, JOHN ROBERT;
QUINCEY, JOANNA RACHEL;
REED, LAURA CLAIRE;
REUBERSON, JAMES THOMAS;
RICHARDSON, ANTHONY JOHN;
RICHARDSON, SARAH EMILY;
SELBY, MATTHEW DUNCAN;

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

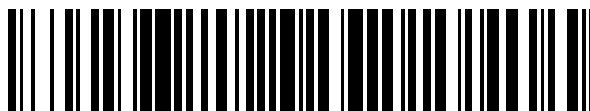
ES 2 689 429 T3

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 429**

72 Inventor/es:

**SHAW, MICHAEL ALAN y
ZHU, ZHAONING**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 689 429 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridina como moduladores de actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol fusionados y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridina sustituida farmacológicamente activos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son en consecuencia beneficiosos como
10 agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

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

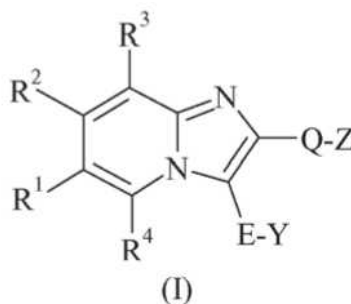
Ya están disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están
20 aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares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

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan con potencia la actividad de TNF α en una línea celular indicadora procedente de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta línea celular es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN β fusionado con cinco sitios de unión a NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración por TNF α . Cuando se ensayan en el bioensayo de HEK-293, los compuestos de la presente invención muestran un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, en general de 20 μ M o menos, habitualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀
50 menor indica un compuesto más activo). Se describe un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo:



en la que

- 5 E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;
- Q representa un enlace covalente; o Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-;
- 10 Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 15 Z¹ representa un radical divalente obtenido a partir de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo;
- Z² representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo;
- 20 R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b o -SO₂NR^bR^c; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 30 R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 40 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y
- R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 45 Se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que
- R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b o -SO₂NR^bR^c; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 50 R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^b y R^c, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 55 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y
- R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

E, Q, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son como se han definido anteriormente. Se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHCO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b o -SO₂NR^bR^c; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicioalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

E, Q, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son como se han definido anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNFα.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Adicionalmente, donde los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

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

La presente invención también incluye cocrystal dentro de su ámbito. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde están presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocrystal farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica pretendida (véase *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocrystal, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido *L*-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutámico, urea y nicotinamida. Se describen profármacos de los compuestos de la fórmula (I) anterior. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (I) que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

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

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

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

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

- 10 Los grupos alquino C₂₋₆ adecuados incluyen etilino, propargilo y butilino.

Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 15 Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[4,1,0]heptanilo y biciclo[2,2,2]octanilo.

- 20 Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

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

- 25 La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidino, indolino, oxazolidino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahidropiranilo, cromanilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, diazepano, tiadiazepano y azocanilo. Los valores adicionales incluyen oxetanilo, dihidrobenzotieno, isoindolino, isotiazolidino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, azepano y oxazepano.

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

- 40 Los grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octanilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo y 3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonanilo. Los valores adicionales incluyen 6-azabicyclo[3,2,0]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilo y 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilo.

- 45 Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo y 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo. Los valores adicionales incluyen 5-azaespiro[2,3]hexanilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilo.

- 50 Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotieno, dibenzotieno, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidino, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidino, imidazo[1,2-a]pirazino, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidino, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolino, isoquinolino, naftiridinilo, piridazino, cinolino, ftalazino, pirimidino, quinazolino, pirazino, quinoxalino, pteridinilo, triazino y grupos cromanilo. Los valores adicionales incluyen tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxino, pirrolo[3,4-b]piridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo.

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

- Donde los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar

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

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede de hecho estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C . Se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en el que Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-; o Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-; Z representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en el que R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Q, Y, Z, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Q, Y, Z, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Q, Y, Z, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

Donde los compuestos de acuerdo con la invención comprenden una cadena de alquileo opcionalmente sustituido lineal o ramificada, los valores típicos de los mismos incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. De manera adecuada, tales cadenas están sin sustituir, monosustituidas o disustituidas. Típicamente, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están sin sustituir. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están disustituidas.

- Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi, tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆). Los ejemplos adicionales incluyen ciano, carboxi-alcoxi (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆ y benciloxycarbonilo.
- Los ejemplos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino, carboxi y tetrazolilo. Los ejemplos adicionales incluyen ciano, carboxi-alcoxi (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆ y benciloxycarbonilo.
- Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, amino, carboxi y tetrazolilo. Los ejemplos adicionales incluyen ciano, carboximetoxi, acetilamino y benciloxycarbonilo.
- En una primera realización, E representa un enlace covalente, mediante lo cual el número entero Y está unido directamente al núcleo de imidazo[1,2-a]piridina.
- En una segunda realización, E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-. En un primer aspecto de esa realización, E representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, E representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, E representa -N(R⁵)-.
- En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. En un primer aspecto de esa realización, E representa un engarce de metileno (-CH₂-) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, E representa un engarce de (metil)metileno opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, E representa un engarce de (etil)metileno opcionalmente sustituido.
- En general, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.
- Típicamente, E representa -N(R⁵)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.
- De manera adecuada, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁵)-; o E representa metileno (-CH₂-), (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- En general, E representa -N(R⁵)-; o E representa metileno (-CH₂-) o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Adecuadamente, E representa -N(R⁵)- o metileno opcionalmente sustituido.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el engarce representado por E incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi y tetrazolilo. Los ejemplos adicionales incluyen carboxi-alcoxi (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆ y benciloxycarbonilo.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el engarce representado por E incluyen hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi (C₁₋₆), amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi y benciloxycarbonilo.
- Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el engarce representado por E incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, carboxi y tetrazolilo. Los ejemplos adicionales incluyen carboximetoxi, acetilamino y benciloxycarbonilo.
- Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en el engarce representado por E incluyen hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, amino, acetilamino, carboxi y benciloxycarbonilo.
- Un ejemplo particular de un sustituyente típico en E es hidroxilo.
- Los valores típicos de E incluyen -N(R⁵)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(CH₃)- y -CH(CH₂CH₃)-; o E pueden representar un enlace covalente.
- Los valores seleccionados de E incluyen -N(R⁵)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂bencilo)-, -CH(CH₃)- y -C(CH₃)(OH)-.
- Los valores adecuados de E incluyen -N(R⁵)-, -CH₂- y -CH(OH)-. En una realización, E representa -N(R⁵)-. En otra

realización, E representa -CH₂-. En una realización adicional, E representa -CH(OH)-.
En otra realización, E representa -CH(OCH₃)-.
En otra realización, E representa -CH(NH₂)-.
5 En una realización adicional, E representa -CH(CH₃)-. En un aspecto particular de esa realización, el engarce -CH(CH₃)- representado por E está en la configuración estereoquímica (S).
10 En una realización adicional, E representa -C(CH₃)(OH)-.
En una primera realización, Q representa un enlace covalente, mediante lo cual el número entero Z está unido directamente al núcleo de imidazo[1,2-a]piridina.
15 En una segunda realización, Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- o -N(R⁶)S(O)₂-. En un primer aspecto de esa realización, Q representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa -S-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁶)-. En un sexto aspecto de esa realización, Q representa -C(O)N(R⁶)-. En un séptimo aspecto de esa realización, Q representa -N(R⁶)C(O)-. En un octavo aspecto de esa realización, Q representa -S(O)₂N(R⁶)-. En un noveno aspecto de esa
20 realización, Q representa -N(R⁶)S(O)₂-.
En una tercera realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-.
25 En un primer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende un engarce que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un tercer aspecto de esa realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende dos engarces que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un cuarto aspecto de esa
30 realización, Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende tres engarces que contiene heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- y -N(R⁶)S(O)₂-. En un quinto aspecto de esa realización, Q representa una
35 cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)- y -N(R⁶)C(O)-.
Típicamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)- o -S(O)₂-; Q representa una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno o dos engarces que
40 contiene heteroátomo seleccionado entre -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)- y -N(R⁶)C(O)-.
Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el engarce representado por Q incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y amino. Un ejemplo adicional es ciano.
45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el engarce representado por Q incluyen ciano, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆.
Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el engarce representado por Q incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y amino. Un ejemplo adicional es ciano.
50 Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en el engarce representado por Q incluyen ciano, hidroxilo y metoxi.
De manera adecuada, Q representa un enlace covalente; o Q representa -S(O)- o -S(O)₂-; o Q representa -CH₂-, -CH(F)-, -CF₂-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(NH₂)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OH)CF₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH(CF₃)O-, -CH₂S-, -CH₂N(R⁶)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH(F)-, -CH₂OCF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁶)-, -CH₂N(R⁶)CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁶)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁶)- o -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-. Los valores adicionales incluyen -N(R⁵)-, -CH(CN)-, -CH(CH₂OH)-, -CH₂S(O)-, -CH₂S(O)₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂- y -CH₂N(R⁵)C(O)-.
60 Adecuadamente, Q representa un enlace covalente; o Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁶)- o -CH₂OCH₂-.
65

Los valores particulares de Q incluyen -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂O-, -CH₂S- y -CH₂OCH₂-. En una primera realización, Q representa -CH₂-. En una segunda realización, Q representa -CH(OH)-. En una tercera realización, Q representa -CH₂O-. En una cuarta realización, Q representa -CH₂S-. En una quinta realización, Q representa -CH₂OCH₂-.

- 5 En general, Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

- 10 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

- 15 En una segunda realización, Y representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa arilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa arilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa arilo disustituido.

- 20 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C₃₋₇ disustituido.

- 25 En una cuarta realización, Y representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heteroarilo disustituido.

De manera adecuada, Y representa benzociclobutenilo, fenilo, tienilo, tiazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 30 Adecuadamente, Y representa fenilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, Y representa fenilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

- 45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, difluorometoxi y alquilsulfonilo (C₁₋₆).

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Y incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆ y difluorometoxi.

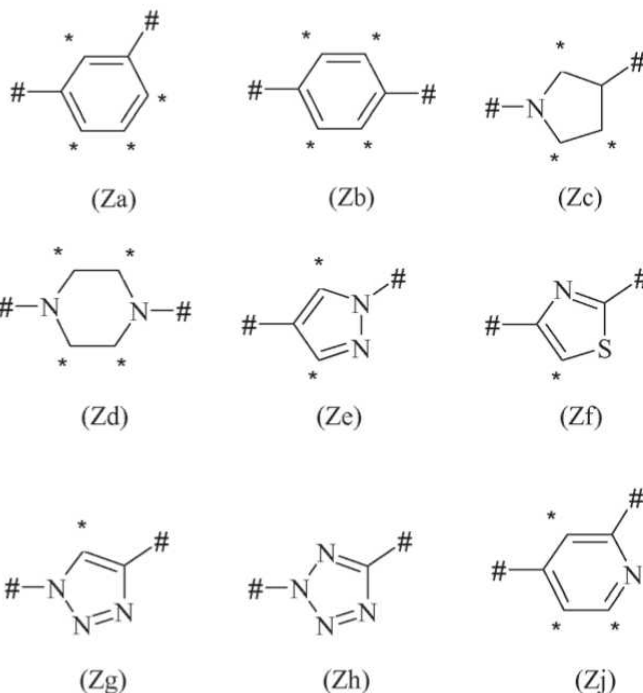
- 50 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Un ejemplo adicional es metilsulfonilo.

- 55 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, metilo, difluorometoxi y metilsulfonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro, metilo y difluorometoxi.

- 60 Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-clorofenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluorofenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo],

- bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo y 3-(difluorometoxi)fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo y 5-(difluorometoxi)-2-fluorofenilo], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], (amino)(cloro)fenilo (incluyendo 5-amino-2-clorofenilo), metiltienilo (incluyendo 3-metiltien-2-ilo), metiltiazolilo (incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), (cloro)(metil)tiazolilo (incluyendo 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo), dimetiltiazolilo (incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo) y piridinilo (incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Un valor adicional es metilsulfoniloxifenilo.
- 10 Los valores seleccionados de Y incluyen diclorofenilo, dimetilfenilo, (difluorometoxi)-fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, metilsulfoniloxifenilo, metiltienilo y dimetiltiazolilo.
- Los valores adecuados de Y incluyen diclorofenilo, dimetilfenilo, (difluorometoxi)-fenilo, metiltienilo y dimetiltiazolilo.
- 15 En una realización, Y representa 2,5-diclorofenilo.
- En otra realización, Y representa 2,5-dimetilfenilo.
- En una realización particular, Y representa 2-(difluorometoxi)fenilo.
- 20 En otra realización, Y representa (difluorometoxi)(fluoro)fenilo.
- En otra realización, Y representa 3-metiltien-2-ilo.
- 25 En otra realización, Y representa 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo.
- En una realización, Z representa hidrógeno.
- En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.
- 30 En una realización seleccionada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 35 En una realización adicional, Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 40 De manera adecuada, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 45 Típicamente, Z representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; o Z representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z² o -Z¹-C(O)-Z², cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 50 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o Z representa metilo, fenilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa -Z¹-Z², resto que pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 55 El resto Z¹ representa un radical divalente obtenido a partir de un grupo arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, el resto Z¹ representa un radical divalente obtenido a partir de un grupo fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores típicos del resto Z¹ incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj):
- 60



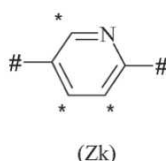
en la que

5

los símbolos # representan los puntos de unión del resto Z^1 al resto de la molécula; y los asteriscos (*) representan el sitio de unión de sustituyentes opcionales.

Los valores adicionales del resto Z^1 incluyen el grupo de fórmula (Zk):

10



en la que

y * son como se han definido anteriormente.

15

Los valores particulares del resto Z^1 incluyen los grupos de fórmula (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) y (Zj) como se han representado anteriormente.

El resto Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, Z^2 representa fenilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20

Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Z, Z^1 o Z^2 incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}), amino carbonilamino e hidrazinocarbonilo.

25

30

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Z, Z^1 o Z^2 incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilendioxi C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, dialquilamino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, carboxi, alcocarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

35

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen oxo y alquilsulfonilo C₁₋₆.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, metilsulfonilo, amino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, carboxi, metoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilamino e hidrazinocarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el resto Z, Z¹ o Z² incluyen oxo y metilsulfonilo.

Los valores típicos de Z² incluyen fenilo, hidroxifenilo, oxopirrolidinilo, dioxo-pirrolidinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilo, (oxo)oxazolidinilo, oxoimidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, metiltiazolilo, formiltiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Los valores seleccionados de Z² incluyen oxopirrolidinilo y (oxo)oxazolidinilo. En una realización, Z² representa oxopirrolidinilo. En otra realización, Z² representa (oxo)oxazolidinilo.

Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxo-ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilenodioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilamino-pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonil-piridinilo, aminocarbonil piridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilamino-carbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo y morfolinilcarbonilfenilo. Adicionalmente, Z puede representar metilsulfonilpiridinilo.

Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. Adicionalmente, Z puede representar metilsulfonilpiridinilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 4-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo. En una octava realización, Z representa metilsulfonilpiridinilo.

En general, R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHCO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b o -SO₂NR^bR^c; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

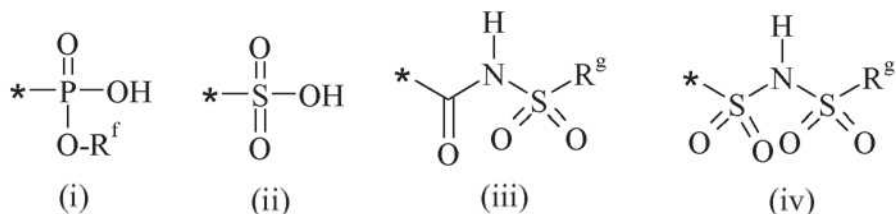
En general, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHCO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$ o $-SO_2NR^bR^c$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobis(cicloalquilo) C_{4-9} , heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobis(cicloalquil) (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

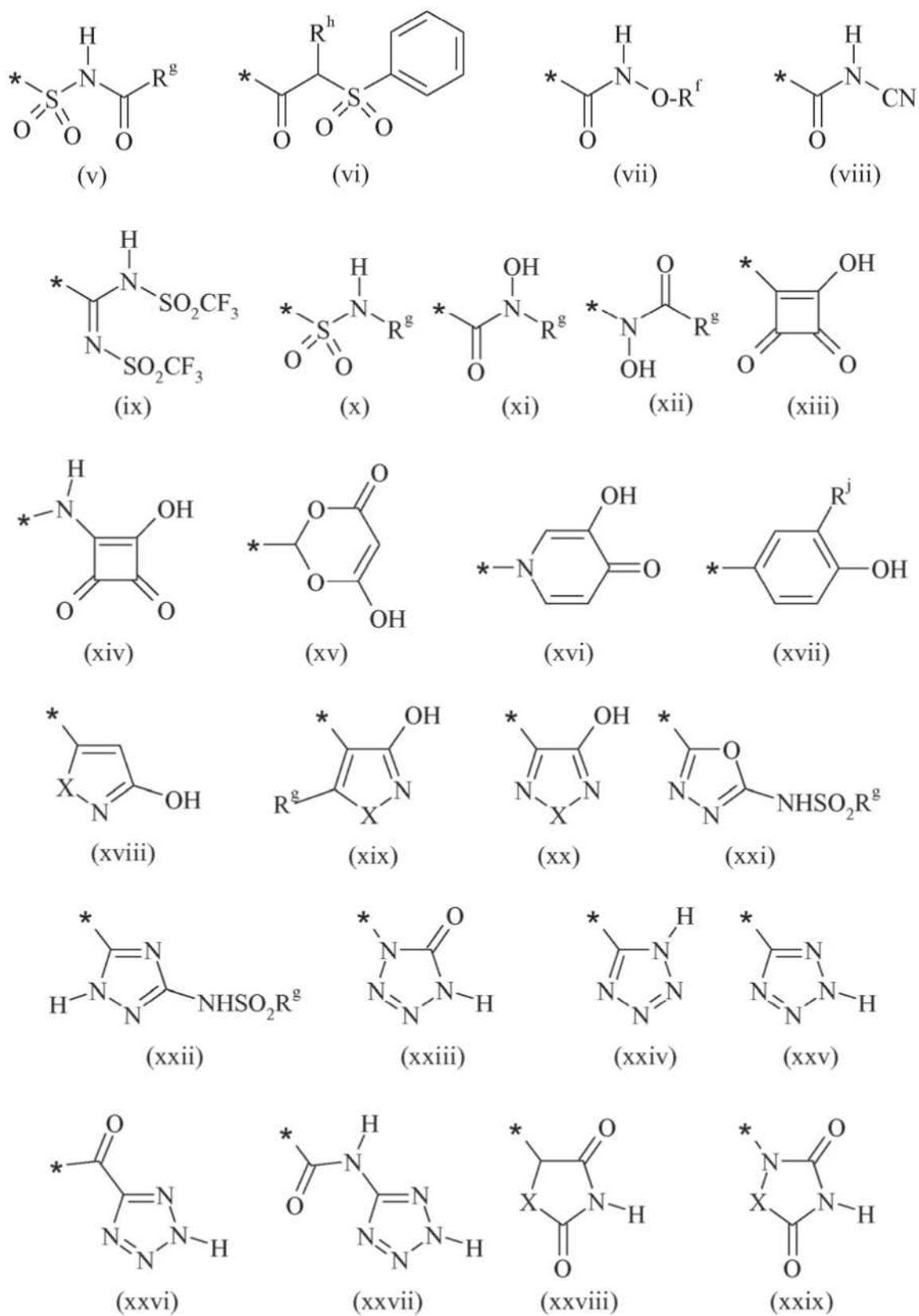
De manera adecuada, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o $-CO_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobis(cicloalquil) (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden representar independientemente cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bis(cicloalquil) (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

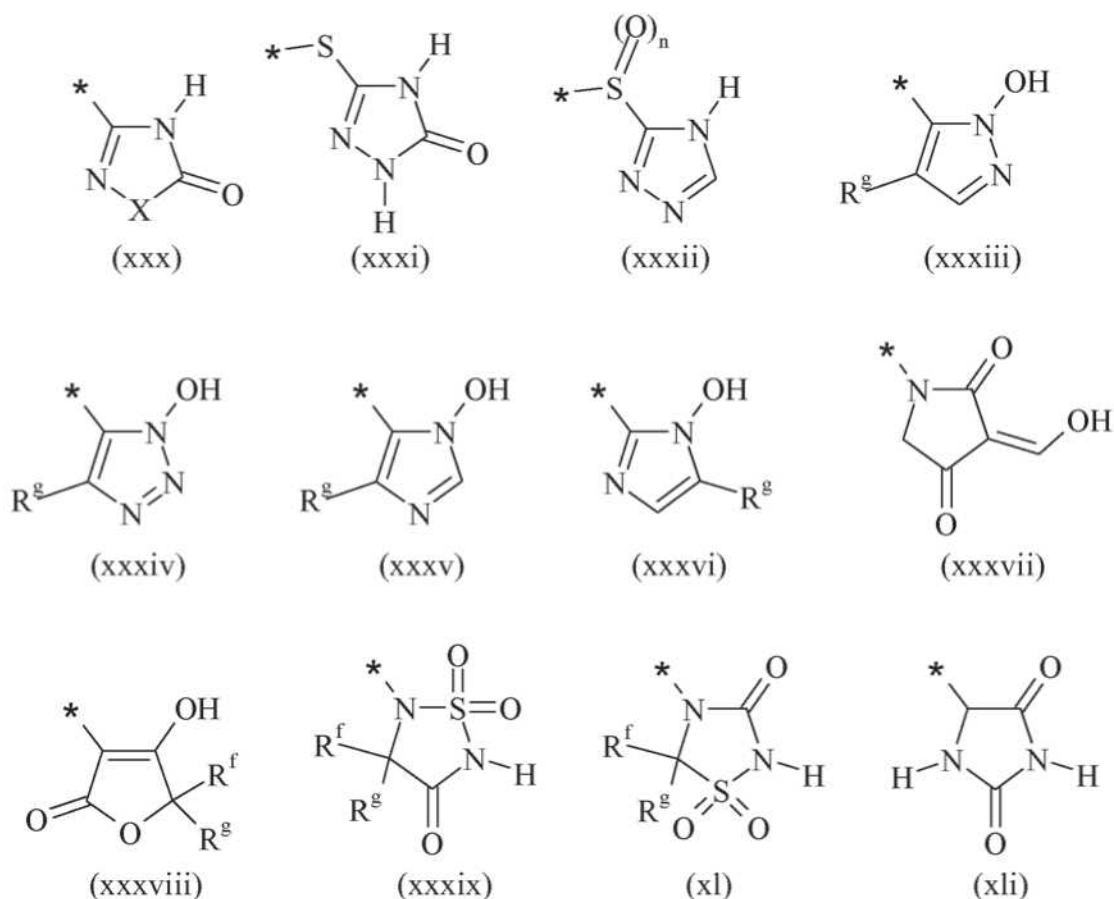
Típicamente, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o $-CO_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobis(cicloalquil) (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R^1 , R^2 , R^3 o R^4 incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo (C_{1-6}), nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquilendioxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), oxo, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcocarbonilamino C_{2-6} , alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcocarbonilo C_{2-6} , alcocarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}). Los ejemplos adicionales incluyen bis[alquilsulfonil (C_{1-6})]amino, N -[alquil (C_{1-6})]- N -[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}) y -alquil (C_{1-6})- Ω , en el que Ω es como se define en el presente documento. Los ejemplos adicionales incluyen haloalquilo (C_{1-6}), nitroalquilo (C_{1-6}), difluorometilo, difluoroetilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), carboxi-cicloalquilo (C_{3-7}), alquilsulfonilo C_{1-6} , aminoalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilamino (C_{1-6}), alcoxiamino C_{1-6} , [alcoxi (C_{1-6})](hidroxialquilamino (C_{1-6})), [alquiltio (C_{1-6})](hidroxialquilamino (C_{1-6})), dialquilamino (C_{1-6})alquilamino (C_{1-6}), N -[dialquilamino (C_{1-6})-alquil (C_{1-6})]- N -[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, hidroxialquil (C_{1-6})-cicloalquilamino (C_{3-7}), (hidroxialquil)cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})amino, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}), oxoheterocicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}), alquilheteroarilamino (C_{1-6}), heteroaril-alquilamino (C_{1-6}), alquilheteroaril (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]-alquilcarbonil (C_{2-6})amino, alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), alquenilcarbonilamino C_{3-6} , bis[alqueno (C_{3-6})-carbonil]amino, N -[alquil (C_{1-6})]- N -[cicloalquilcarbonil (C_{3-7})]amino, alcocarbonil C_{2-6} -alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[alquilsulfonil (C_{1-6})]amino, cicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), morfolinilalcocarbonilo (C_{1-6}), alcocarbonilmetilidenilo C_{2-6} , hidroxialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminocarbonilalquilo (C_{1-6}) y alcoxiaminocarbonilo C_{1-6} .

Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se pretende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá por un sistema biológico como que es similar a, y por tanto capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se representa por N.A. Meanwell en J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 (consultarse en particular las Figuras 25 y 26). Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xii):







en la que

- 5 el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula; n es cero, 1 o 2;
 X representa oxígeno o azufre;
 R^f representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$;
 R^g representa alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, CH_2CH_2F , $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ o $-CF_2CF_3$;
 10 R^h representa hidrógeno, ciano o $-CO_2R^d$, en el que R^d es como se ha definido anteriormente; y
 R^i representa hidrógeno o halógeno.

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

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

- 15 En una realización, R^f representa hidrógeno. En otra realización, R^f representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^f es $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

- 20 En una realización, R^g representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En otra realización, R^g representa trifluorometilo, CH_2CH_2F , $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ o $-CF_2CF_3$. En un primer aspecto de esa realización, R^g representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R^g representa $-CH_2CH_2F$. En un tercer aspecto de esa realización, R^g representa $-CH_2CHF_2$. En un cuarto aspecto de esa realización, R^g representa $-CH_2CF_3$. En un quinto aspecto de esa realización, R^g representa $-CF_2CF_3$.

- 25 En una realización, R^h es hidrógeno. En otra realización, R^h representa ciano. En una realización adicional, R^h representa $-CO_2R^d$, especialmente metoxycarbonilo.

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

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

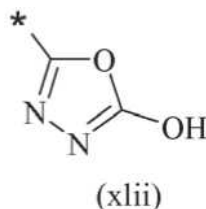
En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-6} , es decir, un resto de fórmula (iii) como se ha

representado anteriormente en el que R⁹ representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente en el que R⁹ representa alquilo C₁₋₆.

5 En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C₁₋₆), es decir, un resto de fórmula (v) como se ha representado anteriormente en el que R⁹ representa alquilo C₁₋₆.

10 Los ejemplos adicionales de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen el grupo funcional de fórmula (xlii):



15 en la que
el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquilo (C₁₋₆)]-N-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquilo (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxi-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquilo (C₁₋₆)-Ω y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitroalquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), N-[alquilo (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]-amino, formilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆ y alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carboxi y alcoxycarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, cianoetilo, nitro, metilo, etilo, terc-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metoxycarbonilmetilo, tetrazolilmetilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen fluorometilo, fluoroisopropilo, nitrometilo, isopropilo, isobutilo, difluorometilo, difluoroetilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxietilo, carboxiciclobutiloxi, metilsulfonilo, aminometilo, aminoisopropilo, etilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metoxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metiltio)butilamino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metil-tiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletalilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, N-(carboximetil)-N-metilamino, terc-butoxycarbonilamino, metoxycarboniletalilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, n-butoxycarbonilo, morfoliniletaloxycarbonilo, etoxycarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, hidroxietilaminocarbonilo y metoxiaminocarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, metilsulfonilamino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, acetilo, carboxi, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletalilamino, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, nitrometilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, carboxiciclobutiloxi, metiltio, aminometilo,

aminoisopropilo, metilamino, acetilaminometilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonyl)amino, formilo, acetoxiisopropilo, carboximetilo, *n*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, morfoliniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo y metilsulfonylaminocarbonilo.

- 5 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R^1 , R^2 , R^3 o R^4 incluyen metilo, hidroxilo, metoxi, oxo, amino, metilsulfonylamino, carboxi, metoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Típicamente, R^1 representa hidrógeno, halógeno, ciano o $-\text{CO}_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar alquino C_{2-6} o cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera adecuada, R^1 representa halógeno, ciano o $-\text{CO}_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilarilo (C_{1-6})-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar alquino C_{2-6} o cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilarilo (C_{1-6})-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar alquino C_{2-6} o cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilarilo (C_{1-6})-, heteroarilheterocicloalquil (C_{3-7})-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar alquino C_{2-6} , cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril- o cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

A un más generalmente, R^1 representa alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- o bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Incluso más generalmente, R^1 representa alquilo C_{1-6} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquilheteroaril (C_{3-7})- o heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R^1 representa hidrógeno.

En una segunda realización, R^1 representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^1 representa bromo.

En una tercera realización, R^1 representa ciano.

En una cuarta realización, R^1 representa $-\text{CO}_2R^d$.

En una quinta realización, R^1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^1 representa etilo opcionalmente sustituido.

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

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

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

En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

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

En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinilo opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azeapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazapanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

En una vigésima realización, R^1 representa cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^1 representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

En una vigésimo primera realización, R^1 representa bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R^1 representa hidrógeno, bromo, ciano o $-CO_2R^d$; o etilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, pirrolidinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, pirrolidinilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletirpirazolilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo o 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar butinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexenilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo o 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar pirrolidinilo, tiazolilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, bicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, tetrahidrofuranylpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, piperidinilpirazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]-hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R^1 representa etilo, butinilo, fenilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexenilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, azetidilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo o 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^1 puede representar pirrolidinilo, piperidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, bicyclo[4,1,0]-heptanilpirimidinilo, bicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, oxetanil pirimidinilo, tetrahidrofuranylpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, piperidinilpirazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]-hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R^1 representa etilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirazolilo, piridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R^1 incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo (C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C_{2-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , trifluoroetoxi, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), oxo, amino, dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcocarbonilo C_{2-6} , alcocarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento y aminocarbonilo. Los ejemplos adicionales incluyen bis[alquilsulfonil (C_{1-6})]amino, N -[alquil (C_{1-6})]- N -[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquil (C_{3-7})-amino, carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}), -alquil (C_{1-6})- Ω , en el que Ω es como se define en el presente documento, y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen haloalquilo (C_{1-6}), nitroalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carboxicicloalquiloxi (C_{3-7}), alquiltio C_{1-6} , aminoalquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-6} , alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[alquilsulfonil (C_{1-6})]-amino, formilo, alquilcarboniloxi (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), morfolinilalcocarbonilo (C_{1-6}), alcocarbonilmetilidenilo C_{2-6} y alcociaminocarbonilo C_{1-6} .

Los ejemplos particulares de sustituyentes opcionales en R^1 incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxi-cicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)- Ω y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitroalquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, formilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆ y alcocaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carboxi y alcocarbonilo C₂₋₆.

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

Los ejemplos representativos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, metilsulfonilamino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(etil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, acetilo, carboxi, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, nitrometilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, carboxiciclobutiloxi, metiltio, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, acetilaminometilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, formilo, acetoxisopropilo, carboximetilo, *n*-butoxicarbonilo, morfoliniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo y metilsulfonilaminocarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, metoxi, oxo, amino, metilsulfonilamino, carboxi, metoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

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

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, ciano, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, clorofenilo, hidroxifenilo, acetilfenilo, aminocarbonilfenilo, oxopiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, metilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)-(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, metoxipirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, hidroxipirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)-piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo y 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen hidroxibutileno, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,

[bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, etoxicarboniletipirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (metoxycarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo y carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, metoxicarbonilfenilo, (metoxycarbonil)(metil)pirrolidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)]pirazolilo, hidroxiisopropiltiazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxiisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilaminopiridinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, hidroxiisopropilpirazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometil-ciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopropilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxycarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxibicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxibicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxi-bicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, carboxibicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (terc-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)metilpiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)-piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)-(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)-diazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)-(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo-[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilpirimidinilo.

Los valores definitivos de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, etoxicarboniletilo, hidroxibutnilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)]pirazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxiisopropiltiazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxiisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]-piridinilo, carboxipiridinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletipirimidinilo, hidroxiisopropilpirazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo,

	carboxiciclohexilpiridinilo,	fluorometilciclopropilpirimidinilo,	acetil-aminometilciclopropilpirimidinilo,
	hidroxiciclobutilpirimidinilo,	carboxiciclopentilpirimidinilo,	carboxiciclohexilpirimidinilo,
	(carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo,	(carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo,	carboximetilciclohexilpirimidinilo,
	etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo,		(metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo,
5	(etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo,	carboxiciclohexilpirazinilo,	carboxiciclohexilmetilpirimidinilo,
	carboxiciclohexenilpiridinilo,	carboxiciclohexenilpirimidinilo,	etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo,
	carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo,		carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,
	etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,		carboxibiciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo,
	carboxibiciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo,	hidroxitetrahidropiranilpiridinilo,	piperidinilpiridinilo,
10	(carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo,	[(carboxi)-(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo,	
	[(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo,	piperazinilpiridinilo,	morfolinilpiridinilo,
	fluorooxetanilpirimidinilo,	hidroxiazetidilpirimidinilo,	(hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo,
	carboxiazetidilpirimidinilo,	(terc-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo,	tetrazolilazetidilpirimidinilo,
	hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo,	carboxipirrolidinilpirimidinilo,	(carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo,
15	carboximetilpirrolidinilpirimidinilo,	etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo,	hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo,
	fluorotetrahidropiranilpirimidinilo,		hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo,
	difluoropiperidinilpirimidinilo,	(ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,	(hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo,
	(hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,		(hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo,
	(hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo,	metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo,	oxopiperidinilpirimidinilo,
	(formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo,	carboxipiperidinilpirimidinilo,	(carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,
20	(carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,	(carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo,	(carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo,
	(carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo,	(carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo,	(carboxi)-
	(metoxi)piperidinilpirimidinilo,	(amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo,	carboximetilpiperidinilpirimidinilo,
	metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,	etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo,	(etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,
	(etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo,		(etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
25	(isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,	(etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo,	(n-
	butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo,	(etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo,	(etoxicarbonil)-
	(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo,		(metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
	(carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,	(metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,	
	etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo,	hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo,	tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
30	metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,	metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,	
	aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo,	acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo,	piperazinilpirimidinilo,
	oxopiperazinilpirimidinilo,	metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo,	carboxipiperazinilpirimidinilo,
	carboxietilpiperazinilpirimidinilo,	terc-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo,	tetrazolilmetil-piperazinilpiridinilo,
	trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo,	morfolinilpirimidinilo,	dimetilmorfolinilpirimidinilo,
35	hidroximetilmorfolinilpirimidinilo,	carboxiomorfolinilpirimidinilo,	(carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,
	carboximetilmorfolinilpirimidinilo,	dioxotiomorfolinilpirimidinilo,	carboxiazepanilpirimidinilo,
	carboxioxazepanilpirimidinilo,	oxodiazepanilpirimidinilo,	(oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,
	(oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo,	(metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo,	dioxotiadiazepanilpirimidinilo,
	hidroxioxetanilpirazinilo,	(carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo,	(etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,
40	carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo,	carboxi-3-azabicciclo[4,1,0]-heptanilpiridinilo,	carboxi-3-
	azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo,	carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,	(carboxi)(metil)-3-
	azabicciclo[3,1,0]hexanil-pirimidinilo,	metoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,	etoxicarbonil-3-
	azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,	2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo,	carboxi-2-oxa-5-
	azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo,	carboxi-3-azabicciclo[3,1,1]-heptanilpirimidinilo,	carboxi-3-
45	azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo,	metoxicarbonil-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo,	etoxicarbonil-3-
	azabicciclo[4,1,0]heptanil-pirimidinilo,	(hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo,	carboxi-3-
	azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo,	metoxicarbonil-3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo,	oxo-8-
	azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo,	etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo,	3-oxa-8-
	azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo,	oxo-3,6-diazabicciclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo,	carboxi-3-oxa-7-
50	azabicciclo[3,3,1]nonanil-pirimidinilo,	carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo,	(carboxi)(metil)-5-azaespiro-
	[2,3]hexanilpirimidinilo,	carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo,	carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo y
	(dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo.		

	Los valores particulares de R ¹ incluyen etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo,		
55	morfolinilo,	metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,	acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,
	terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,	metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,	metilpirazolilo,
	metoxipiridinilo,	(metoxi)(metil)piridinilo,	oxopiridinilo,
	(metil)(oxo)-piridinilo,	aminopiridinilo,	metilsulfonilaminopiridinilo,
	[bis(metilsulfonil)-amino]piridinilo,	N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo,	carboxiciclopentilaminopirimidinilo,
	carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo,	etoxicarboniletilpirimidinilo,	carboxiciclohexilpirimidinilo,
60	carboxiciclohexenilpirimidinilo,	etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo,	piperazinilpiridinilo,
	morfolinilpiridinilo,	carboxiazetidilpirimidinilo,	carboxipirrolidinilpirimidinilo,
	carboxipiperidinilpirimidinilo,	(carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,	(etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo,
	(etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo,	tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,	piperazinilpirimidinilo,
	oxopiperazinilpirimidinilo,	carboxietilpiperazinilpirimidinilo,	tetrazolilmetil-piperazinilpiridinilo,
65	morfolinilpirimidinilo,	carboxiomorfolinilpirimidinilo,	oxodiazepanilpirimidinilo,
	dioxotiadiazepanilpirimidinilo,	carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,	etoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,
	2-oxa-5-		

azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo y carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R^1 incluyen metoxycarboniletilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metilpirazolilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)-piridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo.

Típicamente, R^2 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R^2 puede representar $-OR^a$.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R^2 incluyen alcoxicarbonilo C_{2-6} .

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R^2 incluyen etoxycarbonilo.

En una primera realización, R^2 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^2 representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^2 representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa cloro. En una tercera realización, R^2 representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R^2 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^2 representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R^2 representa metilo monosustituido o etilo monosustituido. En una quinta realización, R^2 representa $-OR^a$.

Los valores típicos de R^2 incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo y etoxycarboniletilo. Los valores adicionales incluyen cloro y $-OR^a$.

Los valores adecuados de R^2 incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo y metilo. Los valores adicionales incluyen cloro y $-OR^a$.

Típicamente, R^3 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} .

En una primera realización, R^3 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^3 representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^3 representa flúor. En una tercera realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^3 representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^3 representa etilo.

En una realización particular, R^4 representa hidrógeno.

De manera adecuada, R^5 representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R^5 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^5 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

De manera adecuada, R^6 representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una primera realización, R^6 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^6 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R^6 representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^6 representa etilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a , R^b , R^c , R^d o R^e , o en el resto heterocíclico $-NR^bR^c$, incluyen halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcoxicarbonilo C_{2-6} , alquilcarboniloxi C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilcarbonilamino C_{2-6} alquilo (C_{1-6}), alcoxicarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}).

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a , R^b , R^c , R^d o R^e , o en el resto heterocíclico $-NR^bR^c$, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, hidroxil, hidroximetilo, hidroxietilo, amino metilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

De manera adecuada, R^a representa alquilo C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-6}) o heteroarilalquilo (C_{1-6}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆ y oxo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.

- 5 En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sin sustituir, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa arilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, idealmente arilalquilo (C₁₋₆) sin sustituir, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R^a representa heteroarilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxoisindolilpropilo.

Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisindolilpropilo.

- 15 En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 20 Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 25 Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

- De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 35 Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De manera adecuada, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra

realización, R^c representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C_{3-7} , por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como alternativa, el resto $-NR^bR^c$ puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico $-NR^bR^c$ incluyen alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), ciano, oxo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{2-6} , amino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilcarbonilamino C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} y aminocarbonilo.

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

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

De manera adecuada, R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

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

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , oxo, alquilcarboniloxi C_{2-6} y dialquilamino (C_{1-6}).

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

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C_{1-6} sin sustituir, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C_{1-6} sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

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

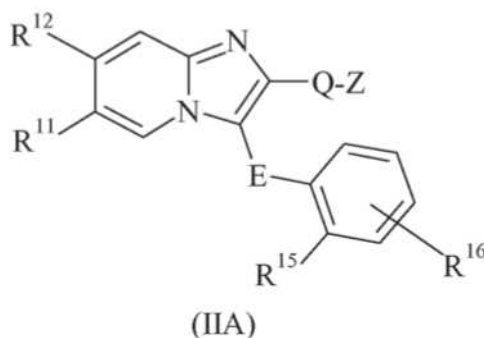
De manera adecuada, R^e representa arilo o alquilo C_{1-6} , cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

En una realización, R^e representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C_{1-6} sin sustituir, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R^e representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^e representa arilo sin sustituir, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^e representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R^e representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

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

Una subclase de compuestos se representa mediante los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



en la que

R¹¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R¹² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); y E, Q y Z son como se ha definido anteriormente.

Se describe un compuesto de fórmula (IIA) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que

R¹¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilarilo (C₁₋₆)-, heteroarilheterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

E, Q, Z, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente. Se describe un compuesto de fórmula (IIA) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en el que R¹¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicycloalquilheteroaril (C₄₋₉)- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y E, Q, Z, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.

Adecuadamente, R¹¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-alquil-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar alquinilo C₂₋₆, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- o bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquilendioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino,

alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilaminocarbonil C₁₋₆-amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆). Los ejemplos adicionales incluyen bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxi-cicloalquilamino (C₃₋₇), carboxi-cicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆) y -alquil (C₁₋₆)-Ω, en el que Ω es como se define en el presente documento. Los ejemplos adicionales incluyen haloalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), difluorometilo, difluoroetilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, aminoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]-amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆) y alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, cianoetilo, nitro, metilo, etilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metilendioxo, etilendioxo, metoximetilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metoxycarbonilmetilo, tetrazolilmetilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen fluorometilo, fluoroisopropilo, nitrometilo, isopropilo, isobutilo, difluorometilo, difluoroetilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxietilo, carboxiciclobutiloxi, metilsulfonilo, aminometilo, aminoisopropilo, etilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxi)(metil)propilamino, (hidroxi)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxi)(metiltio)butilamino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetiliciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxi)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metil-tiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, N-(carboximetil)-N-metilamino, *terc*-butoxycarbonilamino, metoxycarboniletilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, n-butoxycarbonilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, hidroxietilaminocarbonilo y metoxiaminocarbonilo.

En general, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar alquinilo C₂₋₆ o cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- o bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar alquinilo C₂₋₆, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- o bicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

A un más generalmente, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- o bicicloalquilheteroaril (C₄₋₉)-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Incluso más generalmente, R^{11} representa alquilo C_{1-6} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquilheteroaril (C_{3-7})- o heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En una primera realización, R^{11} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{11} representa bromo.

En una segunda realización, R^{11} representa ciano.

10 En una tercera realización, R^{11} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{11} representa etilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización, R^{11} representa alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{11} representa butilo opcionalmente sustituido.

15 En una quinta realización, R^{11} representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{11} representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R^{11} representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.

20 En una séptima realización, R^{11} representa heterocicloalqueno C_{3-7} opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R^{11} representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R^{11} representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En un aspecto adicional, R^{11} representa tiazolilo opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R^{11} representa heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R^{11} representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R^{11} representa piperazinilmetilfenil- opcionalmente sustituido.

30 En una décima realización, R^{11} representa heteroaril-heterocicloalquil (C_{3-7})- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{11} representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una undécima realización, R^{11} representa cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R^{11} representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una undécima realización, R^{11} representa cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril- opcionalmente sustituido.

45 En una decimotercera realización, R^{11} representa heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R^{11} representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R^{11} representa tetrahidropiridinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R^{11} representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R^{11} representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R^{11}

50 representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R^{11} representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R^{11} representa diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R^{11} representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R^{11} representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R^{11} representa

55 tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un undécimo aspecto de esa realización, R^{11} representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un duodécimo aspecto de esa realización, R^{11} representa tetrahidropiridinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R^{11} representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R^{11} representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R^{11} representa

60 morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R^{11} representa tiomorfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R^{11} representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R^{11} representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R^{11} representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R^{11} representa

65 tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo primer aspecto de esa realización, R^{11} representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido.

En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.

5

En una decimoquinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, R¹¹ representa heterobis(cicloalquil)heteroaril (C₄₋₉)- opcionalmente sustituido.

10 En una decimoséptima realización, R¹¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

15 En una decimonovena realización, R¹¹ representa bis(cicloalquil) (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R¹¹ representa bromo o ciano; o etilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, pirrolidinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, pirrolidinilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletipirazolilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo o 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar butinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexenilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo o 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar pirrolidinilo, tiazolilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, bicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, bicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, piperidinilpirazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]-hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

40 Adecuadamente, R¹¹ representa etilo, butinilo, fenilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexenilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, azetidilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo o 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar pirrolidinilo, piperidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, bicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, bicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, piperidinilpirazinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]-hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 De manera ilustrativa, R¹¹ representa etilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirazolilo, piridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, dialquilamino

(C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento y aminocarbonilo. Los ejemplos adicionales incluyen bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), -alquil (C₁₋₆)-Ω, en el que Ω es como se define en el presente documento, y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen haloalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]-amino, formilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆ y alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos particulares de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquilo (C₁₋₆)]amino, carboxi-cicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω y aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitroalquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, formilo, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆ y alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carboxi y alcocarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, ciano, cianoetilo, metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, metilsulfonilamino, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, etoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo, aminocarbonilo y metilsulfonilaminocarbonilo. Los ejemplos adicionales incluyen bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(etil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metoxycarboniletilo, tetrazoliletilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen fluorometilo, fluoroisopropilo, nitrometilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, carboxiciclobutiloxi, metiltio, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, acetilaminometilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, formilo, acetoxisopropilo, *n*-butoxycarbonilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarboniletilidenilo, hidroxioxadiazolilo y metoxiaminocarbonilo.

Los ejemplos representativos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, metilsulfonilamino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(etil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, acetilo, carboxi, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo, tetrazoliletilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, nitrometilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, carboxiciclobutiloxi, metiltio, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, acetilaminometilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, formilo, acetoxisopropilo, carboximetilo, *n*-butoxycarbonilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarboniletilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo y metilsulfonilaminocarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, metoxi, oxo, amino, metilsulfonilamino, carboxi, metoxycarbonilo y *tert*-butoxycarbonilo.

En una realización particular, R¹¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹¹ está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen bromo, ciano, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, clorofenilo, hidroxifenilo, acetilfenilo, aminocarbonilfenilo, oxopiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, *tert*-butoxycarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, metilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)-piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, metoxipirimidinilo, oxopirimidinilo, amino-pirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, hidroxipirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinil-piridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo,

oxopiperazinilpiridinilo, acetil-piperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, carboximetil-
 piperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetil-piperazinilpiridinilo,
 etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo,
 dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo,
 5 piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-
 butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo,
 oxodiazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 2-oxa-5-
 azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-
 azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]-nonanilpirimidinilo y 2-oxa-7-
 10 azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen hidroxibutinilo, aminosulfonilfenilo,
 acetilaminosulfonilfenilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-
 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]-piridinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo,
 carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo,
 carboxiciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo,
 15 carboxiazetidilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo,
 tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo,
 20 etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo y carboxi-2-azaespiro-[3,3]heptanilpirimidinilo. Los valores
 adicionales incluyen metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo,
 metoxicarbonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (metil)[*N*-metil-*N*-
 (metilsulfonil)]pirazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo,
 metilaminopiridinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo,
 metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirazinilo,
 25 carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometil-
 ciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopropilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo,
 (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo,
 (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo,
 carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, carboxibicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo,
 30 carboxibicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxi-
 bicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, carboxibicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo,
 (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)-(metil)piperidinil] (fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil]
 (cloro)piridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo,
 (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo,
 35 hidroxitetrahidrofurilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo,
 difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)-
 (metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)-
 40 piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(hidroxi)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo,
 metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)-piperidinilpirimidinilo,
 (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)-(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-
 45 butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
 (hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo,
 metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 50 aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
 trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinil-pirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,
 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo,
 carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)-(trifluorometil)pirimidinilo,
 (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)-diazepanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirazinilo,
 55 (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]-
 hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo-[3,1,0]hexanilpiridazinilo,
 (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxi-2-
 oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanil-pirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 60 azabicyclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)-(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo-
 [3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-
 azabicyclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-
 azabicyclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-
 65 azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]-
 decanilpirimidinilo.

- Los valores definitivos de R¹¹ incluyen bromo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, metilsulfonilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonil)]pirazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxisopropilpirazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetil-aminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)-(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)-(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinil-pirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetil-piperazinilpiridinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3,1,0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,1,1]-heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[4,1,0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2,2,2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3,2,2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3,3,1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo.
- Los valores particulares de R¹¹ incluyen etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-

5 butoxycarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxycarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metilpirazolilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)-amino]piridinilo, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopiridinilo, carboxiciclopentilaminopiridinilo, carboxiciclopropilmetilaminopiridinilo, etoxycarboniletilpiridinilo, carboxiciclohexilpiridinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, etoxycarbonilciclohexenilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, carboxiazetidilpiridinilo, carboxipirrolidinilpiridinilo, carboxipiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, etoxycarbonilpiperidinilpiridinilo, (metoxycarbonil)(metil)piperidinilpiridinilo, (etoxycarbonil)-(metil)piperidinilpiridinilo, tetrazolilpiperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, tetrazolilmetil-piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, carboximorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, dioxotiadiazepanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, etoxycarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilpiridinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpiridinilo y carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpiridinilo.

15 Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen metoxycarboniletilo, *tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metilpirazolilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)-piridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, carboxipiperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, dioxotiadiazepanilpiridinilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpiridinilo.

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹² incluyen alcóxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹² incluyen etoxycarbonilo.

25 En una primera realización, R¹² representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹² representa cloro. En una tercera realización, R¹² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹² representa metilo sin sustituir. En otro aspecto de esa realización, R¹² representa etilo sin sustituir. En un aspecto adicional de esa realización, R¹² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

30 Los valores típicos de R¹² incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo y etoxycarboniletilo. Adicionalmente, R¹² puede representar cloro.

35 Los valores adecuados de R¹² incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo y metilo. Adicionalmente, R¹² puede representar cloro.

40 Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinil-carbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilamino-sulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

45 Los valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcóxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Los valores ilustrativos de R¹⁵ incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆ y difluorometoxi.

50 En una primera realización, R¹⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁵ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metilo. En una cuarta realización, R¹⁵ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁵ representa alcóxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxi. En una sexta realización, R¹⁵ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁵ representa trifluorometoxi.

55 Los valores seleccionados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Los valores adecuados de R¹⁵ incluyen cloro, metilo y difluorometoxi.

60 Los valores típicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

Los valores ilustrativos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

65 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa

cloro. En una tercera realización, R^{16} representa alquilo C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^{16} representa metilo. En una cuarta realización, R^{16} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{16} representa difluorometoxi. En una séptima realización, R^{16} representa amino.

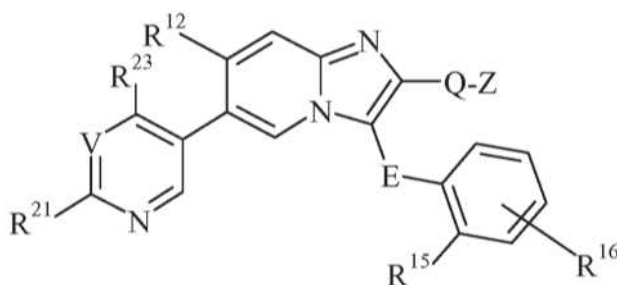
5 Los valores seleccionados de R^{16} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

Los valores adecuados de R^{16} incluyen hidrógeno, cloro y metilo.

En una realización particular, R^{16} está unido en la posición para del anillo fenilo en relación al número entero R^{15} .

10

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (IIB) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystal de los mismos:



(IIB)

15

en la que

V representa C- R^{22} o N;

20

R^{21} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , alcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C_{3-7})-oxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), amino, aminoalquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilamino C_{2-6} , *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}), alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} -alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , alquilcarbonilo (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilo C_{2-6} , morfolinilalcoxycarbonilo (C_{1-6}), alcoxycarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilmetilidenilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} o dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}); o R^{21} representa cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), cicloalqueno (C_{4-7}), bicicloalquilo (C_{4-9}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalqueno (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

25

R^{22} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

30

R^{23} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo o alcoxi C_{1-6} ; y E, Q, Z, R^{12} , R^{15} y R^{16} son como se definen en la reivindicación 1.

35

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que

40

R^{21} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}), alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilo C_{2-6} , alcoxycarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} o dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}); o R^{21} representa cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalqueno (C_{4-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalqueno (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

45

R^{23} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

50

E, Q, Z, V, R^{12} , R^{15} y R^{16} son como se han definido anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha representado anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que

- 5 R^{21} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alquenilo C_{2-6} , alquino C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} o dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}); o R^{21} representa cicloalquenilo (C_{4-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquenilo (C_{3-7}), heterobicioalquilo (C_{4-9}) o espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- 10 R^{23} representa hidrógeno; y
E, Q, Z, V, R^{12} , R^{15} y R^{16} son como se han definido anteriormente.

- 15 En una realización, V representa $C-R^{22}$. En otra realización, V representa N.

- Típicamente, R^{21} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alquenilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , trifluoroetoxi, amino, dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilsulfonilamino C_{1-6} o carboxi; o R^{21} representa heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterobicioalquilo (C_{4-9}) o espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^{21} puede representar *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}) o alcóxicarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}); o R^{21} puede representar cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquenilo (C_{4-7}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^{21} puede representar haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carboxi-cicloalquilo (C_{3-7}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilcarbonil (C_{2-6})-oxialquilo (C_{6}), morfolinilalcóxicarbonilo (C_{1-6}), alcóxicarbonilmetilidenilo C_{2-6} ; o R^{21} puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}) o bicioalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20
- 25

- Adecuadamente, R^{21} representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , *N*-[alquil (C_{1-6})]-*N*-[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})-alquilamino (C_{1-6}) o alcóxicarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}); o R^{21} representa cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{4-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterobicioalquilo (C_{4-9}) o espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R^{21} puede representar haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carboxicicloalquilo (C_{3-7}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilcarbonilo (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), morfolinilalcóxicarbonilo (C_{1-6}), carboxi, alcóxicarbonilmetilidenilo C_{2-6} ; o R^{21} puede representar cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}) o bicioalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 30
- 35

- De manera adecuada, R^{21} representa hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ; o R^{21} representa heterocicloalquilo (C_{3-7}) o heterobicioalquilo (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 40

- Donde R^{21} representa un grupo cicloalquilo (C_{3-7}) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Un valor adicional es ciclopropilo.
- 45

Donde R^{21} representa un grupo cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- Donde R^{21} representa un grupo cicloalquenilo (C_{4-7}) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 50

- Donde R^{21} representa un grupo bicioalquilo (C_{4-9}) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[4,1,0]heptanilo y biciclo[2,2,2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 55

- Donde R^{21} representa un grupo heterocicloalquilo (C_{3-7}) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, diazepamilo y tiadiazepamilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, azepamilo y oxazepamilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 60

- Donde R^{21} representa un grupo heterocicloalquenilo (C_{3-7}) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.
- 65

Donde R²¹ representa un grupo heterobisecialquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabisciclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabisciclo[2,2,1]heptanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabisciclo[2,2,2]octanilo, 8-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabisciclo[3,2,1]octanilo y 3,9-diazabisciclo[4,2,1]nonanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen 3-azabisciclo[3,1,1]heptanilo, 3-azabisciclo[4,1,0]heptanilo, 2-oxabisciclo[2,2,2]octanilo, 3-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 3,6-diazabisciclo[3,2,2]-nonanilo y 3-oxa-7-azabisciclo[3,3,1]nonanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo espiroheterociclosialquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo y 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los valores adicionales incluyen 5-azaespiro[2,3]hexanilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilo y 2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxilo, metoxi, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representa ciclohexilo, ciclohexenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 3-azabisciclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabisciclo[2,2,1]heptanilo o 2-azaespiro[3,3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo o metilamino; o R²¹ puede representar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilmetilo, bicciclo[3,1,0]hexanilo, bicciclo[4,1,0]heptanilo, bicciclo[2,2,2]octanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, azepanilo, oxazepanilo, 3-azabisciclo[3,1,1]heptanilo, 3-azabisciclo[4,1,0]heptanilo, 2-oxabisciclo[2,2,2]octanilo, 3-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 8-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabisciclo[3,2,1]octanilo, 3,6-diazabisciclo[3,2,2]nonanilo, 3-oxa-7-azabisciclo[3,3,1]nonanilo, 5-azaespiro[2,3]hexanilo o 5-azaespiro[2,4]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcocarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆). Un ejemplo adicional es -alquil (C₁₋₆)-Ω, en el que Ω es como se define en el presente documento. Los ejemplos adicionales incluyen haloalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆ y alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, ciano, cianometilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, tetrazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Un ejemplo adicional es tetrazolilmetilo. Los ejemplos adicionales incluyen fluorometilo, nitrometilo, isopropilo, hidroximetilo, acetilaminometilo, *n*-butoxicarbonilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo y acetilaminosulfonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆) y un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento. Los ejemplos adicionales incluyen alquilo C₁₋₆ y -alquil (C₁₋₆)-Ω, en el que Ω es como se define en el presente documento. Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitroalquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆ y aminosulfonilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoetilo, trifluoroetilo, hidroxilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilo y metilsulfonilaminocarbonilo. Los ejemplos adicionales incluyen metilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y tetrazolilmetilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, fluorometilo, ciano, nitrometilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, amino, acetilaminometilo, formilo, *n*-butoxicarbonilo, morfoliniletoxicarbonilo,

etoxicarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo.

Los ejemplos particulares de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, oxo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, tetrazolilo y tetrazolilalquilo (C₁₋₆). Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitroalquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, hidroxioxadiazolilo, alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y alquilcarbonilaminosulfonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, oxo, carboxi, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tetrazolilo y tetrazolilmetilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, fluorometilo, ciano, nitrometilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxil, hidroximetilo, metoxil, metilsulfonilo, amino, acetilaminometilo, formilo, carboximetilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, hidroxioxadiazolilo, metoxiaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo y acetilaminosulfonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo y carboxi.

Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxil, metoxil, isopropoxil, trifluoroetoxil, amino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, carboxil, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetil-piperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarbonil-etilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxi-tiomorfolinilo, oxodiazepanilo, dioxotiadiazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo o 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo. Los valores adicionales incluyen *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, etoxicarboniletilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxiazetidino, carboxipirrolidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, carboximorfolinilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo o carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo. Los valores adicionales incluyen fluoroisopropilo, hidroxiisopropilo, carboxiciclobutiloxil, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxibicyclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonilbicyclo[3,1,0]hexanilo, carboxibicyclo[4,1,0]heptanilo, carboxibicyclo[2,2,2]octanilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)azetidino, (*terc*-butoxicarbonil)-(hidroxil)azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, (carboxi)(metil)-pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, difluoropiperidinilo, (ciano)(metil)-piperidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilo, (hidroxil)-(trifluorometil)piperidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilo, metilsulfonilpiperidinilo, oxopiperidinilo, (formil)(metil)piperidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxil)-piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilo, (carboxi)(metoxil)piperidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilo, carboximetilpiperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (isopropil)-(metoxicarbonil)piperidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)-(trifluorometil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (metoxil)-(metoxicarbonil)piperidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, metilsulfonil-aminocarbonilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, acetilamino sulfonilpiperidinilo, carboxipiperazinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, dimetil-morfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, (carboxi)-(metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, (hidroxil)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]-octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilo y (dioxi)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-.

Los valores seleccionados de R²¹ incluyen fluoroisopropilo, hidroxil, hidroxisopropilo, metoxil, carboxiciclobutiloxil, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, metilsulfonilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, acetoxiisopropilo, carboxil, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)-ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)-(metil)ciclohexilo,

(etoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3,1,0]hexanilo, carboxibiciclo[4,1,0]heptanilo, carboxibiciclo[2,2,2]octanilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, carboxipirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidinilo, difluoropiperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilo, (hidroxi)-(trifluorometil)piperidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilo, metilsulfonil-piperidinilo, oxopiperidinilo, (formil)(metil)piperidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxi)-(fluoro)piperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilo, (carboxi)-(trifluorometil)piperidinilo, (carboxi)(hidroxi)piperidinilo, (carboxi)(hidroximetil)-piperidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilo, carboximetilpiperidinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (etoxicarbonil)-(fluoro)piperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etil)(metoxicarbonil)-piperidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)-piperidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)-piperidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)-piperidinilo, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilo, (metil)(morfolinil-etoxicarbonil)piperidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilo, metilsulfonil-aminocarbonilpiperidinilo, aminosulfonilpiperidinilo, acetilamino sulfonilpiperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, carboxipiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, trioxo-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo-[3,1,0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, (hidroxi)-(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2,2,2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]-octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilo.

Los valores particulares de R^{21} incluyen hidroxi, metoxi, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, etoxicarboniletilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxiazetidino, carboxipirrolidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, tetrazolilpiperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, tetrazolilmetilpiperazinilo, morfolinilo, carboximorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxodiazepanilo, dioxotiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo y carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo.

Los valores ilustrativos de R^{21} incluyen hidroxi, metoxi, carboxipiperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxodiazepanilo, dioxotiadiazepanilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo.

En una realización particular, R^{21} representa hidroxialquilo (C_{1-6}). En un aspecto de esa realización, R^{21} representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxiisoprop-2-ilo.

En general, R^{22} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

De manera adecuada, R^{22} representa hidrógeno, cloro o metilo.

Típicamente, R^{22} representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R^{22} representa hidrógeno. En otra realización, R^{22} representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^{22} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{22} representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R^{22} representa cloro.

En general, R^{23} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

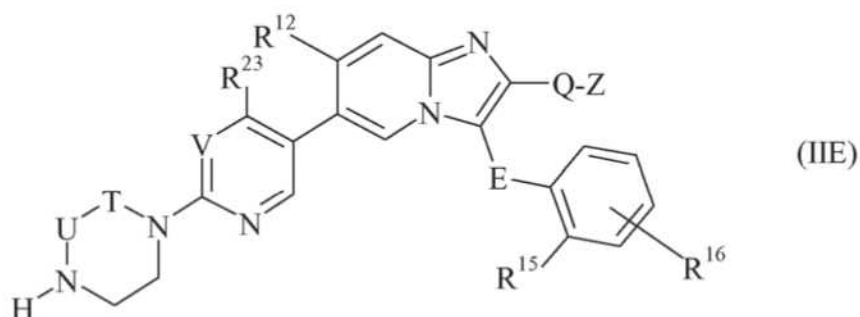
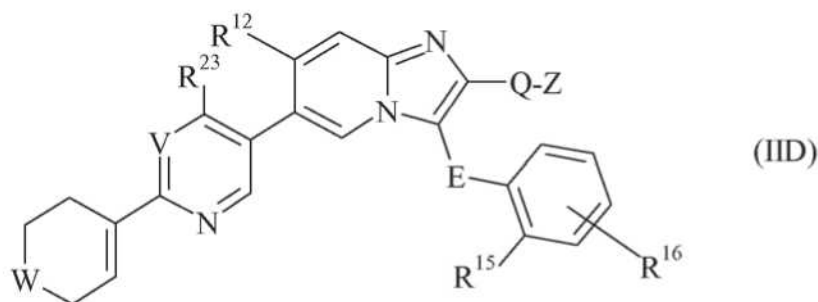
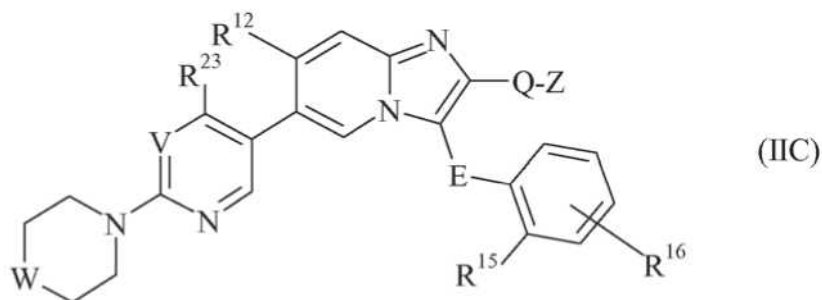
De manera adecuada, R^{23} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Típicamente, R^{23} representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R^{23} representa hidrógeno. En otra realización, R^{23} representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una realización adicional, R^{23} representa trifluorometilo. En una realización adicional, R^{23} representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi.

Algunos subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan mediante los compuestos de fórmula (IIC), (IID) y (IIE) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y

solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos y cocristales de los mismos:



5

en la que

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

U representa C(O) o S(O)₂;

W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);

R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω;

R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi; y

V, E, Q, Z, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²³ y Ω son como se han definido anteriormente.

En una primera realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.

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

En un aspecto, W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹), CF₂, CH(CO₂H) o CH(tetrazolilo).

En general, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).

De manera adecuada, W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o CH(CO₂H).

Típicamente, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o CH(CO₂H).

5 En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa N(R³¹). En una sexta realización, W representa C(R³²)(R³³).

10 En un primer aspecto de la sexta realización, W representa CF₂. En un segundo aspecto de la sexta realización, W representa CH(CO₂H). En un tercer aspecto de la sexta realización, W representa CH(tetrazolilo).

15 En un aspecto, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

20 De manera adecuada, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ o alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆). Adicionalmente, R³¹ puede representar tetrazolilalquilo (C₁₋₆). Adicionalmente, R³¹ puede representar alquilo C₁₋₆.

25 Adecuadamente, R³¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ o tetrazolilalquilo (C₁₋₆).

Típicamente, R³¹ representa hidrógeno, carboxialquilo (C₁₋₆) o tetrazolilalquilo (C₁₋₆).

30 Los valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Un valor adicional es tetrazolilmetilo.

35 Los valores seleccionados de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, acetilo, carboximetilo, carboxietilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo y etoxycarboniletilo. Un valor adicional es tetrazolilmetilo. Un valor adicional es metilo.

Los valores apropiados de R³¹ incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilo, carboximetilo, carboxietilo, *terc*-butoxicarbonilo y tetrazolilmetilo.

40 Los valores adecuados de R³¹ incluyen hidrógeno, carboxietilo y tetrazolilmetilo.

Un valor particular de R³¹ es hidrógeno.

45 En general, R³² representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω.

50 De manera adecuada, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-sulfonilaminocarbonilo, alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆), hidroxioxadiazolilo o tetrazolilo.

Típicamente, R³² representa carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆ o tetrazolilo.

55 Los valores seleccionados de R³² incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetilo, aminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, hidroxioxadiazolilo o tetrazolilo.

60 Los valores típicos de R³² incluyen flúor, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo y tetrazoliletilo.

Los valores particulares de R³² incluyen carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y tetrazolilo.

En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

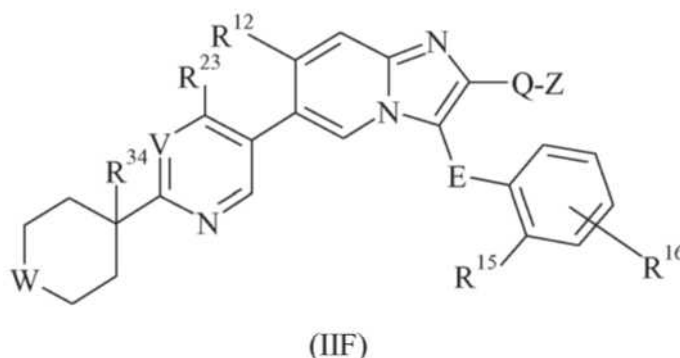
65 En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

De manera adecuada, R^{33} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Los valores seleccionados de R^{33} incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.

5 En una primera realización, R^{33} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{33} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{33} representa flúor. En una tercera realización, R^{33} representa alquilo C_{1-6} . En un primer aspecto de esa realización, R^{33} representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R^{33} representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R^{33} representa isopropilo. En una cuarta realización, R^{33} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{33} representa hidroxilo. En una sexta realización, R^{33} representa hidroxialquilo (C_{1-6}). En un aspecto de esa realización, R^{33} representa hidroximetilo. En una séptima realización, R^{33} representa alcoxi C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^{33} representa metoxi. En una octava realización, R^{33} representa amino. En una novena realización, R^{33} representa carboxi.

15 Otro subgrupo de los compuestos de fórmula (IIB) anterior se representa mediante los compuestos de fórmula (IIF) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrisales de los mismos:



20 en la que

R^{34} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino (C_{2-6}), alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) o alquilsulfonilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}); y E, Q, Z, V, W, R^{12} , R^{15} , R^{16} y R^{23} son como se han definido anteriormente.

En una primera realización, R^{34} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{34} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{34} representa flúor. En una tercera realización, R^{34} representa haloalquilo (C_{1-6}). En un aspecto de esa realización, R^{34} representa fluorometilo. En una cuarta realización, R^{34} representa hidroxilo. En una quinta realización, R^{34} representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi. En una sexta realización, R^{34} representa alquiltio C_{1-6} , especialmente metiltio. En una séptima realización, R^{34} representa alquilsulfonilo C_{1-6} , especialmente metilsulfonilo. En una octava realización, R^{34} representa alquilsulfonilo C_{1-6} , especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R^{34} representa amino. En una décima realización, R^{34} representa alquilamino C_{1-6} , especialmente metilamino. En una undécima realización, R^{34} representa dialquilamino (C_{1-6}), especialmente dimetilamino. En una undécima realización, R^{34} representa alquilcarbonilamino (C_{2-6}), especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R^{34} representa alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R^{34} representa alquilsulfonilamino (C_{1-6}), especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R^{34} representa alquilsulfonilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), especialmente metilsulfonilaminometilo.

Típicamente, R^{34} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}).

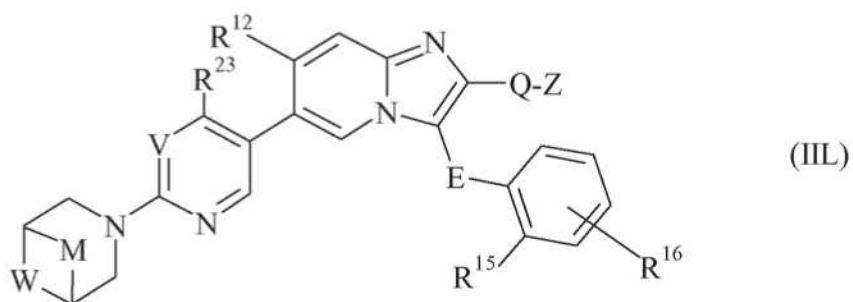
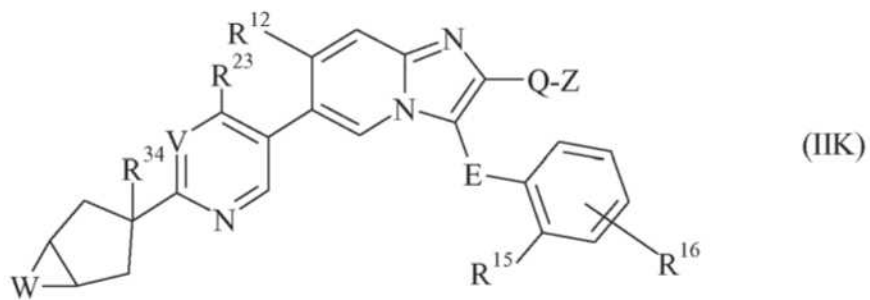
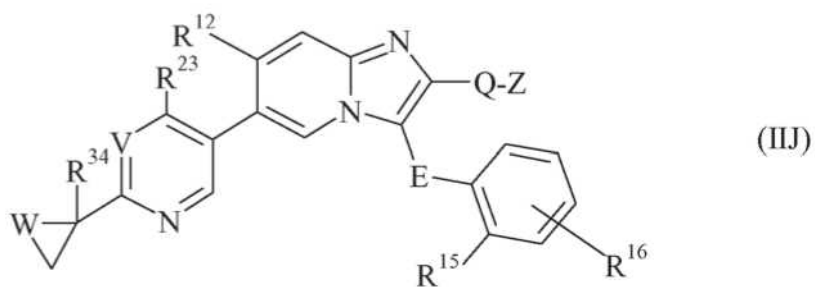
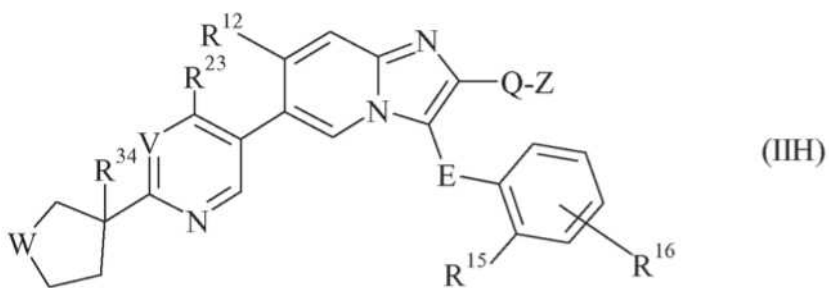
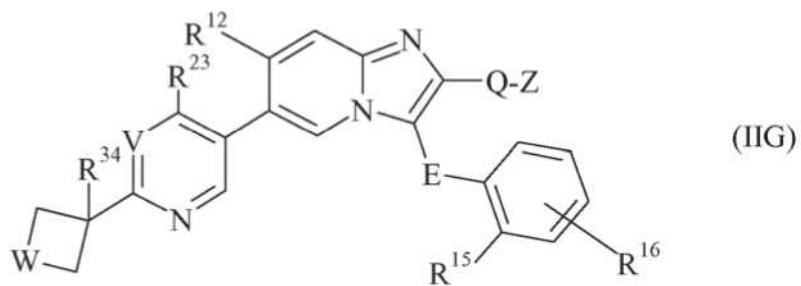
45 Los valores seleccionados de R^{34} incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

Los valores particulares de R^{34} incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.

50 De manera adecuada, R^{34} representa hidrógeno o hidroxilo.

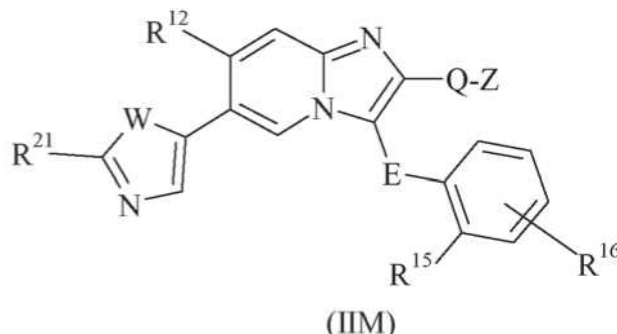
Algunos subgrupos adicionales de los compuestos de fórmula (IIB) anterior se representan mediante los compuestos de fórmula (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos

de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



-M- representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; y
 E, Q, Z, V, W, R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{23} y R^{34} son como se han definido anteriormente.
 En una realización, -M- representa $-\text{CH}_2-$. En otra realización, -M- representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

- 5 Una subclase alternativa de compuestos se representa mediante los compuestos de fórmula (IIM) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



- 10 en la que
 E, Q, Z, W, R^{12} , R^{15} , R^{16} y R^{21} son como se han definido anteriormente.
- 15 Con referencia específica a la fórmula (IIM), el número entero W es adecuadamente O, S o N-R^{31} , especialmente S o N-R^{31} .

- Los compuestos novedosos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocristales de los mismos y que quedan bajo el alcance de las reivindicaciones. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para la administración bucal, las composiciones puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de forma convencional.

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

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

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

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración.

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

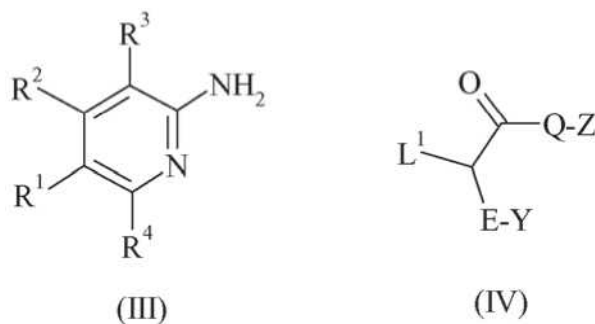
Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico,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

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

La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente para tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

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

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

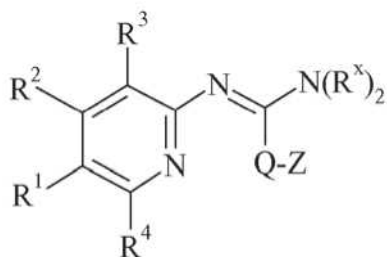


en la que E, Q, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

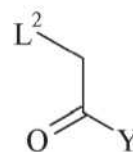
El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

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

Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que E representa -C(O)- pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



(V)



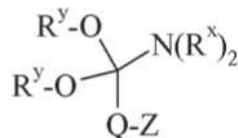
(VI)

en la que Q, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, R^x representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, y L² representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L² es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno o un alcohol C₁₋₄, tal como etanol.

Los intermedios de la fórmula (V) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):

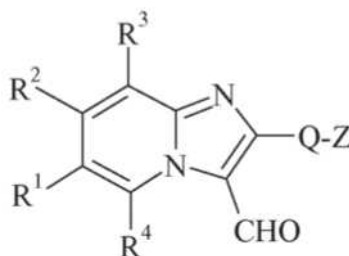


(VII)

en la que Q, Z y R^x son como se han definido anteriormente, y R^y representa un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno, o un alcohol C₁₋₄, tal como metanol.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que E representa -CH(OH)- pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y-MgHal con un compuesto de fórmula (VIII):



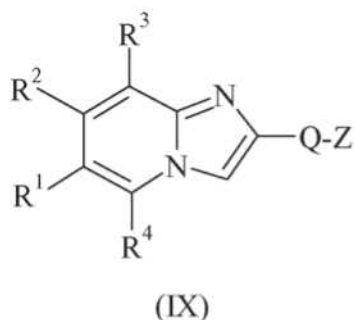
(VIII)

en la que Q, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, y Hal representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno Ha es típicamente bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

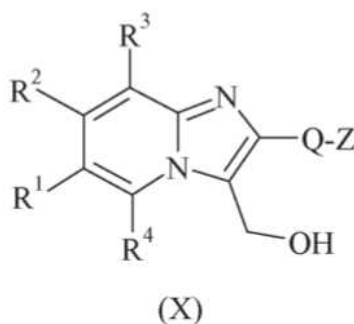
Los intermedios de la fórmula (VIII) anterior pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IX):



en la que Q, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente; con cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (reactivo de Vilsmeier).

5 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida.

10 Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que E representa -CH₂- e Y representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Y¹-H con un compuesto de fórmula (X):

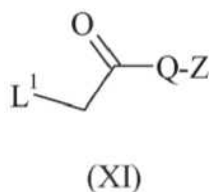


15 en la que Q, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, e Y¹ representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; en presencia de un derivado de ácido sulfónico.

20 El derivado de ácido sulfónico de uso en la reacción anterior es adecuadamente un derivado de ácido sulfónico orgánico, tal como ácido metanosulfónico. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

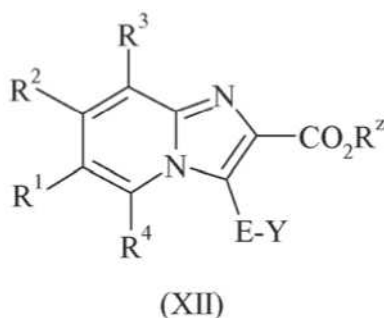
25 Los intermedios de la fórmula (X) anterior pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente con formaldehído. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

Los intermedios de la fórmula (IX) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XI):



30 en la que Q, Z y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

35 Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que -Q-Z representa -CH₂OH pueden prepararse por un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (XII):

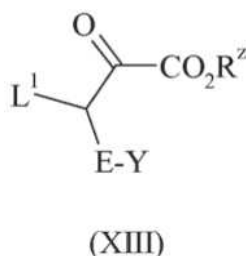


en la que E, Y, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, y Rᶻ representa un grupo alquilo C₁-₄, por ejemplo, metilo; con un agente reductor.

El agente reductor de uso en la reacción anterior es adecuadamente un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de litio. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico como tetrahidrofurano, o un alcohol C₁-₄, tal como metanol una mezcla de los mismos.

Como alternativa, el agente reductor de uso en la reacción anterior puede ser adecuadamente hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en la región de 0 °C en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

Los intermedios de la fórmula (XII) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XIII):

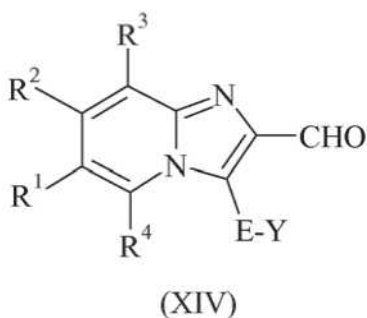


en la que E, Y, Rᶻ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que E representa -N(H)- pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con un derivado de isocianuro de fórmula Y-NC y un derivado de aldehído de fórmula OHC-Q-Z; en presencia de un catalizador de metal de transición.

El catalizador de metal de transición de uso en la reacción anterior es adecuadamente un derivado de circonio, por ejemplo, un haluro de circonio, tal como cloruro de circonio (IV). La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁-₄, tal como n-butanol.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior en la que Q representa -CH₂N(H)- pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-NH₂ con un compuesto de fórmula (XIV):



en la que E, Y, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente; en presencia de un agente reductor.

El agente reductor de uso en la reacción anterior es adecuadamente borohidruro sódico.

Los intermedios de la fórmula (XIV) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (I) correspondiente en la que Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (III), (IV), (VI), (VII), (XI) y (XIII) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o por métodos convencionales bien conocidos de la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando resulte adecuado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que E representa $-\text{C}(\text{O})-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa $-\text{CH}(\text{OH})-$ mediante tratamiento con a agente reductor, tal como borohidruro sódico.

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa $-\text{CH}(\text{OH})-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa $-\text{CH}_2-$ mediante calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o mediante tratamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético o un ácido de Lewis, tal como dietil eterato trifluoruro de boro; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) tratamiento del producto obtenido de este modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororutenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Un compuesto de fórmula (I) en la que E representa $-\text{CH}_2-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que E representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ mediante tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo, yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{S}-\text{Z}$ mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con un compuesto de fórmula $\text{Z}-\text{SH}$, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -Q-Z representa $-\text{CH}_2\text{CN}$ mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con una sal cianuro, tal como cianuro sódico. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante tratamiento con trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

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

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

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilo, mediante tratamiento con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C_{1-6} adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a

temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^1 representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino (IV).

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C_{2-6} , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto *N*-H por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo C_{2-6} , tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, como alternativa puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) por tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado entre hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica, tal como metóxido sódico o etóxido sódico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi ($\text{-CO}_2\text{H}$) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CH}_3\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CF}_3\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $\text{-C(CH}_2\text{NO}_2\text{)(OH)-}$ mediante tratamiento con nitrometano.

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

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

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

Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R^{21} representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R^{21} representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB) en la que R^{21} representa halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^{21} representa un resto cicloalqueno C_{4-7} opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido cicloalquenoil borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaldio-diclorometano y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R^{21} representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R^{21} representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto adecuado de fórmula $R^{21}-H$ [por ejemplo 2-metoxietilamina, *N*-metil-L-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidin-3-carboxilato de metilo, pirrolidin-3-ol, ácido pirrolidin-3-carboxílico, ácido piperidin-2-carboxílico, ácido piperidin-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolin-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

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

Donde los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros.

Por tanto, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero recuperarse, por ejemplo por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. También pueden usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

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

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuesto de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia activación de NF- κ B inducida por TNF α en el siguiente ensayo.

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

La estimulación de células HEK-293 por TNF α conduce a la activación de la ruta de NF- κ B. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se obtuvo de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN β fusionado con cinco sitios de unión a NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera

dependiente de la dosis por TNF α (0,5 ng/ml). Los compuestos se diluyeron a partir de reservas de DMSO 10 mM (concentración de ensayo final de 0,3 %) para generar una curva de dilución en serie triple de 10 puntos (concentración final de 30.000 nM a 2 nM). Se mezclaron con células y ligando estimulante en una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubaron durante 18 h. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando el sustrato colorimétrico QUANTI- Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para diluciones del compuesto entre un control de DMSO e inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y una CI₅₀ calculada usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

Todos los ejemplos que entran dentro del ámbito de las reivindicaciones se considera que están de acuerdo con la invención. Todas las otras estructuras se proporcionan como realizaciones de referencia.

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	EtOAc:	acetato de etilo
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida	MeOH:	metanol
DMSO:	dimetilsulfóxido	EtOH:	etanol
THF:	tetrahidrofurano	AcOH:	ácido acético
DME:	1,2-dimetoxietano	Et ₃ N:	triethylamina
NBS:	<i>N</i> -bromosuccinimida	NMP:	1-metil-2-pirrolidinona
LDA:	diisopropilamida de litio	DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
MeCN:	acetoniitrilo	TFA:	ácido trifluoroacético
TBME:	terc-butil metil éter	TBAF:	fluoruro de tetrabutylamonio
DIBAL:	hidruro de diisobutilaluminio	KHMDS:	hexametildisilazida potásica
DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre	DMP:	peryodiano de Dess-Martin
SiO ₂ :	sílice	h:	h
t.a.:	temperatura ambiente	TR:	tiempo de retención
a:	ancho	M:	masa
SCX:	intercambio catiónico fuente	SAX:	intercambio aniónico fuerte
FCC:	cromatografía en columna ultrarrápida		
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		
CLEM:	Cromatografía líquida Espectrometría de masas		
EN ⁺	Ionización positiva con electronebulización		
Pd(PPh ₃) ₄ :	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)		
Pd(dba) ₂ :	bis(dibencilidenoacetona)paladio (0)		
Pd ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)		
Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)		
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ :	diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)		
Xantphos:	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno		
BINAP:	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno		
BAST:	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre		

Nomenclatura

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 11.01 y/o Accelrys Draw 4.0.

Condiciones analíticas

Se obtuvieron espectros de RMN usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX 250 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker Fourier 300 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker AVIII 400 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker DRX 500 MHz; o un espectrómetro de RMN AV 600 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) correspondiendo cero al desplazamiento del disolvente deuterado residual corregido como una referencia interna o correspondiendo cero a tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que varía de 5 a 110 °C. Cuando se detectó más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos para el conformero más abundante.

HPLC analítica**Método A**

Columna:	Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 100 mm, 3 µm)
Caudal:	0,6 ml/minuto
Disolvente A:	0,1 % de ácido fórmico/agua
Disolvente B:	0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	40 °C
longitud de onda de detección UV:	215 nm

- 5 Eluyente: 0,00-5,00 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 5,00-5,40 minutos, 100 % de disolvente B; 5,40-5,42 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,42-7,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Método B

Columna:	Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 50 mm, 3 µm)
Caudal:	1,0 ml/minuto
Disolvente A:	0,1 % de ácido fórmico/agua
Disolvente B:	0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
longitud de onda de detección UV:	215 nm

- 10 Eluyente: 0,00-2,50 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 2,50-2,70 minutos, 100 % de disolvente B; 2,71-3,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Método C

Columna:	Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 30 mm, 3 µm)
Caudal:	1,0 ml/minuto
Disolvente A:	0,1 % de ácido fórmico/agua
Disolvente B:	0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
longitud de onda de detección UV:	215 nm

- 15 Eluyente: 0,00-1,50 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 1,50-1,60 minutos, 100 % de disolvente B; 1,60-1,61 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 1,61-2,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de EM usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

- 20 Detección de UV usando matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

Método D (uPLC)

Columna:	Phenomenex, Kinetex-XB C18 (columna 2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm)
Caudal:	0,6 ml/minuto
Disolvente A:	0,1 % de ácido fórmico/agua
Disolvente B:	0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	40 °C
longitud de onda de detección UV:	215 nm

Eluyente: 0,00-5,30 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 5,30-5,80 minutos, 100 % de disolvente B; 5,80-5,82 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de EM usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

5 Detección de UV usando matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

Método E (pH alto)

Columna:	Phenomenex, Gemini C18 (columna 2,0 mm x 100 mm, 3 µm)
Caudal:	0,5 ml/minuto
Disolvente A:	hidrogenocarbonato de amonio 2 nM en agua
Disolvente B:	acetonitrilo
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura de la columna:	50 °C
longitud de onda de detección UV:	215 nm

Eluyente: 0,00-5,50 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 5,50-5,90 minutos, 100 % de disolvente B.

10 Detección de EM usando Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

Detección de UV usando matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

Método F

15 Waters Acquity SQD (QC CLEM)

El sistema Waters Acquity SQD comprende una PDA Acquity, un controlador de columna Acquity, un controlador de muestras Acquity y un organizador de muestras Acquity, un controlador Acquity Binary Solvent 30 y un espectrómetro de masas Waters SQD. El sistema se controla mediante MassLynx PDA C11UPD846A.

20 Controlador de columna C11UPM180G

Controlador de muestra M10UPA441M

25 Organizador de muestra F11UPO132M

Controlador de disolvente binario E11UPB007A

30 Espectrómetro de masas SQD LBA746

Espectrómetro de masas SQD - Fuente de IEN

Tensión capilar 0,56 kV

35 Tensión de cono 55 V

Tensión de extractor 6 V

40 Lentes de RF 0,2 V

Temperatura de la fuente 150 °C

Temperatura de desolvatación 350 °C

45 Gas de desolvatación 700 l/hora

Gas de cono 0 l/hora

50 Intervalo de masas 150-650 uma

Tiempo de exploración 0,1 segundos

Cromatografía

Columna:	Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm		
Volumen de inyección:	1-5 µl		
Datos de UV:	de 210 a 400 nm		
Temperatura de la muestra:	Ambiente		
Temperatura de la Columna:	40 °C		
Caudal:	1 ml/min		
Disolvente A:	formiato amónico 10 mM + 0,1 % de amoniaco		
Disolvente B:	95 % de MeCN + 5 % de H ₂ O + 0,1 % de amoniaco		
Gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0,00	95,0	5,0
	0,50	95,0	5,0
	1,75	5,0	95,0
	2,00	5,0	95,0
	2,25	95,0	5,0

HPLC preparativa

5

Método Preparativo A

Caudal:	40 ml/minuto		
Fase móvil A:	agua con 0,1 % de ácido fórmico		
Fase móvil B:	acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico		
Columna:	Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm		
Tamaño de partícula:	10 µm		
Tiempo de ejecución:	25,5 minutos		
Método de entrada:	LC7_40ml_7030_tubes.w60		
Método	Tiempo (min)	% de A	% de B
Gradiente:	0,00	75	25
	2,00	75	25
	2,50	70	30
	18,50	0	100
	21,50	0	100
	22,50	99	1
	23,00	99	1

Flujo ACD: 2 ml/minuto (acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico) a lo largo de la ejecución.

Longitud de onda primaria (recogida): 215 nm

Equipo: Manipulador de líquidos Gilson 215 con válvula 819, Bomba Gilson 307 (en Dilución de Columna), Detector Waters 2487 (cel. prep.), Waters FC II (recogida de residuo), Desgasificador Knauer, bomba/controlador Waters 600 (cabezales de bomba N.º 3).

Software: Masslynx v4.0 sp4

Método Preparativo B

Caudal:	40 ml/minuto		
Fase móvil A:	agua con 0,1 % de ácido fórmico		
Fase móvil B:	acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico		
Columna:	Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm		
Tamaño de partícula:	10 µm		
Tiempo de ejecución:	25,5 minutos		
Método de entrada:	LC7_40ml_9010_tubes.w60		
Método	Tiempo (min)	% de A	% de B
Gradiente:	0,00	95	5
	2,00	95	5
	2,50	90	10

ES 2 689 429 T3

	18,50	0	100
	21,50	0	100
	22,50	95	5
	23,00	95	5
Flujo ACD:	2 ml/minuto (acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico) a lo largo de la ejecución.		
Longitud de onda primaria (recogida):	215 nm		
Equipo:	Manipulador de líquidos Gilson 215 con válvula 819, Bomba Gilson 307 (en Dilución de Columna), Detector Waters 2487 (cel. prep.), Waters FC II (recogida de residuo), Desgasificador Knauer, bomba/controlador Waters 600 (cabezales de bomba N.º 3).		
Software:	Masslynx v4.0 sp4		

Método Preparativo C

Caudal:	20 ml/minuto		
Fase móvil A:	agua		
Fase móvil B:	acetonitrilo		
Columna:	Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm		
Tamaño de partícula:	5 µm		
Tiempo de ejecución:	19 minutos		
Gradiente de método:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0,00	95	5
	2,00	95	5
	2,50	90	10
	14,50	0	100
	16,50	0	100
	17,00	95	5
	19,00	95	5

Longitud de onda primaria (recogida):	215 nm
Longitud de onda secundaria:	254 nm
Equipo:	Manipulador de líquidos Gilson 215, Bombas Gilson 321, Detector Gilson 151 UV/Vis.
Software:	Gilson Unipoint V5.11

Método Preparativo D (pH alto)

Caudal:	40 ml/minuto		
Fase móvil A:	acetonitrilo + 0,2 % de amonio hidróxido		
Fase móvil B:	acetonitrilo + 0,2 % de amonio hidróxido		
Columna:	Waters Sunfire, C18, 30 mm x 100 mm		
Tamaño de partícula:	5 µm		
Tiempo de ejecución:	15,5 minutos		
Gradiente de método (isocrático):	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0,00	95	5
	2,00	85	15
	12,00	70	30
	12,50	5	95
	15,00	5	95
	15,50	95	5
Longitud de onda primaria (recogida):	215 nm		
Longitud de onda secundaria:	254 nm		

INTERMEDIO 15-(6-Metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina

- 5 Una mezcla desgasificada de 2-amino-5-bromopiridina (3,5 g, 20,23 mmol), ácido 6-metoxi-piridin-3-ilborónico (3,71 g, 24,28 mmol) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (413 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (36,4 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con DCM (10 ml) y se filtró, para proporcionar el *compuesto del título* (3,36 g, 83 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM Método C: MH⁺ *m/z* 202, TR 0,60 minutos.

INTERMEDIO 21-[2-(Difluorometoxi)fenil]etan-1-ona

- 15 Se suspendió hidróxido potásico (105 g, 1872 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (200 ml) y agua (200 ml) y se enfrió a aproximadamente -20 °C. Se añadió gota a gota 1-(2-hidroxifenil)etanona (11,28 ml, 93,7 mmol), seguido de [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (33,27 ml, 187,3 mmol) durante 15 minutos. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el *compuesto del título* (16,0 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC-EM Método B: MH⁺ *m/z* 187, TR 1,77 minutos.

INTERMEDIO 3N-(5-Bromopiridin-2-il)-N,N-dimetiletanimidamida

- 30 Se suspendió 2-amino-5-bromopiridina (10 g, 57,8 mmol) en metanol (100 ml) y se añadió N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (25,5 ml, 174,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y se añadió acetato de etilo (80 ml). El material resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), seguido de agua (3 x 50 ml) y después salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (13,72 g, 98 %) en forma de un aceite de color rojo oscuro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,34 (d, J 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,69 (s a, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,01 (s, 3H).

INTERMEDIO 42-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etan-1-ona

- 40 Una solución de bromo (1,25 ml, 24,44 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se añadió gota a gota durante 60 minutos a una solución en agitación del *Intermedio 2* (4,6 g, 24,4 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) en la oscuridad. Cuando se completó la adición, la reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (200 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). A las capas orgánicas combinadas se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml) y se añadió en porciones más cantidad de carbonato sódico sólido con agitación vigorosa hasta que la mezcla se neutralizó. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,48 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,83 (m, 1H), 7,58 (td, J 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,64 (t, J 72,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H). HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 265/267, TR 1,32 minutos (80 %).

INTERMEDIO 56-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]carbonil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 55 El *Intermedio 3* (9,94 g, 41,1 mmol) y el *Intermedio 4* (10,9 g, 41,1 mmol) se combinaron en tolueno (120 ml) y se calentaron a 140 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se dejó enfriar gradualmente en el bloque de calentamiento durante 1 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml) y metanol (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojo (~15 g). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (9,94 g, 63,5 %) en forma de un sólido de color rosa. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,96 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 6,52 (t, J 73,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H).

INTERMEDIO 6

(6-Bromo-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanol

- 5 El *Intermedio 5* (9,94 g, 26,1 mmol) se suspendió en metanol (200 ml). Después, la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió borohidruro sódico (1,03 g, 27,4 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se había formado un precipitado de color claro. Se redujo el volumen de la mezcla al vacío en aproximadamente dos tercios y después se diluyó con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se
- 10 secó sobre sulfato sódico y se filtró, después se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (9,8 g, 98 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,54 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

INTERMEDIO 7

- 15 6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- El *Intermedio 6* (9,6 g, 25,1 mmol) se suspendió en DCM (200 ml). Se añadieron dietil eterato trifluoruro de boro (7,5 ml, 60,8 mmol) y trietilsilano (8 ml, 50,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, antes de dejarse reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. El análisis de CLEM indicó una conversión incompleta, por lo que se añadieron más dietil eterato trifluoruro de boro (3 ml, 24,3 mmol) y trietilsilano (2 ml, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con metanol (30 ml) para disolver una pequeña cantidad de precipitado, después la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para
- 20 proporcionar una goma de color naranja. Se añadió DCM (50 ml), lo que provocó que se formara un precipitado. Este se retiró por filtración y se lavó adicionalmente con DCM (100 ml) y metanol (20 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (5,58 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 30-100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar una cantidad adicional del *compuesto del título* (1,18 g, 12 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 367/369, TR 1,01 minutos (90%).
- 30

INTERMEDIO 8

- 35 4-(5-[3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- El *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (316 mg, 0,81 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (12 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una
- 40 atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La CLEM indicó una conversión incompleta por lo que se añadieron más 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,39 mmol) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (12 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), después salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se
- 45 filtró y se concentró al vacío para producir un sólido de color gris oscuro. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 0-20 % de metanol en acetato de etilo. El material resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-5 % de metanol en DCM. El material resultante se purificó después adicionalmente por HPLC preparativa (*Método Preparativo B*) para proporcionar el *compuesto del título* (66 mg, 22 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,35-8,17 (m, 2H), 7,81-7,58 (m, 3H), 7,42-6,59 (m, 6H), 4,42 (s, 2H), 3,55 (s a, 8H), 2,48 (s a, 3H), 1,49 (s, 9H).
- 50

INTERMEDIO 9

- 55 6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- Se disolvió 2-amino-5-bromopiridina (10 g, 57,8 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió cloroacetona (9,3 ml, 115,59 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (9 g, 66,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,03 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J 9,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).
- 60

INTERMEDIO 106-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído

- 5 Se añadió cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (1,03 g, 8,05 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C y se agitó durante 5 minutos. Se añadió el *Intermedio 9* (85 % puro, 1 g, 4,03 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), seguido de salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el *compuesto del título* (500 mg, 47 %) en forma de un sólido de color naranja. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 239/241, TR 1,49 minutos (83%).

INTERMEDIO 11(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3-metiltien-2-il)metanol

- 15 El *Intermedio 10* (100 mg, 0,42 mmol) se suspendió en THF (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución 0,5 M agitada de bromuro de 3-metiltien-2-il magnesio en THF (1 ml, 0,50 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el *compuesto del título* (100 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 337/339, TR 1,37 minutos (84%).

INTERMEDIO 126-Bromo-2-metil-3-[(3-metiltien-2-il)metil]imidazo[1,2-a]piridina

- 30 El *Intermedio 11* (100 mg, 0,3 mmol) se suspendió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota dietil eterato trifluoruro de boro (73,53 µl, 0,6 mmol), seguido de trietilsilano (94,54 µl, 0,59 mmol), después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el *compuesto del título* (80 mg, 71,4 %) en forma de un sólido de color pardo. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 321/323, TR 1,47 minutos (81%).

INTERMEDIO 13(*E*)-*N'*-[5-Bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N,N*-dimetiletanimidamida

- 40 Se suspendió 2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)piridina (5 g, 20,75 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (9,15 ml, 62,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), seguido de agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,45 g, 96 %) en forma de un aceite de color rojo oscuro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,49 (s, 1H), 7,14-6,93 (m, 1H), 3,10 (s, 6H), 2,07 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 310/312, TR 1,23 minutos (96%).

INTERMEDIO 146-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]carbonil]-2-metil-7-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridina

- 50 El *Intermedio 13* (6,4 g, 19,4 mmol) y el *Intermedio 4* (6,73 g, 21,34 mmol) se disolvieron en DMF (100 ml) y se calentaron a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El sólido de color pardo oscuro resultante se purificó por Biotage, eluyendo con un gradiente de 25-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (5,4 g, 62 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 10,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (ddd, *J* 8,4, 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 449/451, TR 2,34 minutos (99%).

INTERMEDIO 15[6-Bromo-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il][2-(difluorometoxi)-fenil]metanol

- 65 El *Intermedio 14* (3,6 g, 0,01 mol) se disolvió en metanol (40 ml). Después, se añadió en porciones borohidruro

sódico (0,3 g, 8,01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (3,6 g, 100 %) en forma de un sólido de color rosa claro. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 10,32 (s, 1H), 9,53 (dd, J 6,9, 2,1 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,00-8,87 (m, 2H), 8,69 (d, J 8,1 Hz, 1H), 8,30 (t, J 73,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 451/453, TR 2,04 minutos (98%).

INTERMEDIO 16

6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina

Se añadió gota a gota dietil eterato trifluoruro de boro (3,9 ml, 31,9 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 15* (3,6 g, 7,98 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió trietilsilano (5,1 ml, 31,92 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite de color parduzco resultante se purificó por Biotage, eluyendo con un gradiente de 25-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (1,78 g, 51 %) en forma de un sólido de color gris claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,31 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,90 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 435/437, TR 2,16 minutos (98%).

INTERMEDIO 17

(E)-N-(5-Bromo-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetiletetenimidamida

Se disolvió 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina (5 g, 26,7 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (12 ml, 82,1 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Se retiró metanol al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,2 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 256/258, TR 0,92 minutos (97%).

INTERMEDIO 18

6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]carbonil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 17* (2 g, 7,8 mmol) y el *Intermedio 4* (2,5 g, 7,8 mmol) se disolvieron en tolueno (30 ml) y se calentaron a 100 °C durante 100 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con EtOAc del 0 al 90 % en heptano, para producir el *compuesto del título* (2,4 g, 78 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,98 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 6,52 (t, J 73,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 395/397, TR 2,04 minutos (100%).

INTERMEDIO 19

(6-Bromo-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanol

El *Intermedio 18* (2,4 g, 6,1 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 75 minutos. Un precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se combinaron con el precipitado recogido para proporcionar el *compuesto del título* (2,17 g, 90 %). δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,55 (s, 1H), 7,90 (dd, J 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,23 (d, J 2,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 397/399, TR 1,45 minutos (100%).

INTERMEDIO 20

6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 19* (2,2 g, 5,46 mmol) se suspendió en DCM (35 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dietil eterato trifluoruro de boro (2,3 ml, 18,6 mmol), seguido de trietilsilano (2,2 ml, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se trató de nuevo con dietil eterato trifluoruro de boro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El sólido de color beige resultante se trituró con DCM para producir el *compuesto del título*

(915 mg, 43,9 %) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 25-100 % de EtOAc en heptanos, para producir una cantidad adicional del *compuesto del título* (371 mg, 17,8 %). δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,23 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH^+ m/z 381/383, TR 1,52 minutos (92%).

INTERMEDIO 21

2-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

Se disolvió 2,5-dicloroacetofenona (20,9 g, 0,11 mol) en éter dietílico (300 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente gota a gota bromo (5,66 ml, 0,11 mol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (20,0 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (d_6 -DMSO) 7,94 (dd, J 2,2, 0,3 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 4,88 (s, 2H).

INTERMEDIO 22

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

Una suspensión de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (295 g, 1714 mmol) y (trifenilfosforanilideno)piruvato de etilo (279,1 g, 742 mmol) se calentó a 100 °C. El aldehído de color rojo oscuro se decoloró inmediatamente y se obtuvo una suspensión de color amarillo, que cambió lentamente a una solución de color pardo oscuro. Se añadió 2-(difluorometoxi)benzaldehído (52,5 g, 305 mmol) a la mezcla de reacción. El aldehído residual se separó de la mezcla de reacción mediante destilación. La mezcla resultante se agitó en heptano (500 ml) y éter dietílico (500 ml). El precipitado sólido de color pardo se retiró por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de heptano y éter dietílico (3 x 250 ml). El filtrado se concentró, produciendo un aceite de color pardo (218,5 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice 1,5 kg, 2-20 % de EtOAc en heptano, 125 ml/minuto) dio el *compuesto del título* (91 g) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 1,42 (t, J 7,1 Hz, 3H), 4,40 (c, J 7,1 Hz, 2H), 6,59 (t, J 72,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J 16,3 Hz, 1H), 7,46 (dt, J 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dt, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J 16,3 Hz, 1H). EM $[EN^+]$ m/z 271 $[M+H]^+$.

INTERMEDIO 23

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

A una solución enjuagada con nitrógeno del *Intermedio 22* (50 g, 185 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadieron dímero de acetato de rodio (II) (0,818 g, 1,85 mmol) y trietilsilano (35,5 ml, 25,8 g, 222 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo. Se añadieron más trietilsilano (10 ml, 7,28 g, 62,6 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,2 g, 0,453 mmol) después de 4 h. Se continuó calentando a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho apretado de Kieselguhr. El material resultante se enjuagó con DCM y se concentró al vacío para producir el *compuesto del título* (61 g) en forma de un aceite de color amarillo transparente que se empleó en etapas posteriores sin purificación adicional.

INTERMEDIO 24

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

A una solución agitada del *Intermedio 23* (69 g, 179 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (700 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (35,0 g, 196 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen original. Se añadió DCM (500 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (700 ml), después se extrajo con DCM (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para producir un aceite en bruto de color amarillo (97 g). Después de almacenamiento durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, el producto se había solidificado parcialmente. El material resultante se trituró en éter diisopropílico (300 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío produciendo un aceite transparente de color amarillo-pardo (88 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice 1,5 kg, 2-20 % de EtOAc en heptano) proporcionó el *compuesto del título* (58,3 g) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 1,38 (t, J 7,1 Hz, 3H), 3,32 (dd, J 14,5, 7,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, J 14,5, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (c, J 7,1 Hz, 2H), 5,37 (dd, J 7,8, 7,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J 73,5 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H). EM $[EN^+]$ m/z 271 $[M-Br]^+$.

INTERMEDIO 253-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

- 5 El *Intermedio 1* (0,355 g, 1,76 mmol) y el *Intermedio 24* (0,62 g, 1,76 mmol) se disolvieron en etanol (5 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml) y EtOAc (50 ml). Los materiales orgánicos se extrajeron y se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100 % de EtOAc/hexano), produciendo el *compuesto del título* (0,26 g, 33 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (d₆-DMSO) 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,94 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,29 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 454,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 26(6-Bromo-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-3-il)(2,5-diclorofenil)metanona

- 15 Una mezcla del *Intermedio 21* (5,2 g, 19 mmol) y el *Intermedio 3* (3,6 g, 15 mmol) en etanol (25 ml) se calentó a 75 °C durante 4 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, después el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, eluyente hexano a 50 % de EtOAc). El material resultante se lavó con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (3,6 g, 63 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,80 (d, 1H, J 1,4 Hz), 7,90 (dd, 1H, J 9,4, 2,0 Hz), 7,81 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 1,92 (s, 3H). MH⁺ 383,0.

INTERMEDIO 27(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metanona

- 30 Una mezcla del *Intermedio 26* (1,0 g, 2,6 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (0,59 g, 2,8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 5 %mol) en una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 minutos y después a 90 °C durante 5 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml), después la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo en EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente hexano a 100 % de EtOAc) para dar el *compuesto del título* (0,80 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,84 (d, 1H, J 0,7 Hz), 8,33 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J 9,2, 1,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J 0,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J 0,6 Hz), 7,84 (dd, 1H, J 9,1, 0,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J 2,1 Hz), 7,70 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). MH⁺ 385,0.

INTERMEDIO 284-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 45 El *Intermedio 7* (250 mg, 0,68 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (319 mg, 0,82 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,2 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (28 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un tubo a presión durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM, para producir el *compuesto del título* (324 mg, 86 %). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,69 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,46-7,10 (m, 4H), 7,04 (d, J 6,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81-3,74 (m, 4H), 3,47-3,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, J 3,5 Hz, 9H). HPLC-EM Método B: MH⁺ *m/z* 551, TR 1,72 minutos (80 %).

INTERMEDIO 292-Cloro-5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidina

- 60 El *Intermedio 7* (1,0 g, 2,72 mmol) y ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (517 mg, 3,3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (4,9 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (111,2 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se trató de nuevo con más ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (517,5 mg, 3,27 mmol) y se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h más. La mezcla

de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x 2) y salmuera, se filtró para retirar un sólido de color negro, después se secó sobre sulfato sódico y se secó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-90% de EtOAc en heptanos, para producir el *compuesto del título* (130 mg, 12%). δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,46-7,09 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 401/403, TR 1,47 minutos (88%).

INTERMEDIO 30

2-Cloro-5-[3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piridina

El *Intermedio 7* (250 mg, 0,68 mmol) y ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (130 mg, 0,83 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (15 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,25 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (15 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (*Método B*) para proporcionar el *compuesto del título* (295 mg, 92 %) en forma de un sólido de color pardo. HPLC-EM Método C: MH+ m/z 400, TR 1,00 minutos (85%).

INTERMEDIO 31

Ácido 3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico

El *Intermedio 7* (2,5 g, 6,81 mmol), bis(glicolato de neopentilo)diboro (1,85 g, 8,17 mmol) y acetato potásico (2,6 g, 27,2 mmol) se combinaron en DMSO anhidro (50 ml) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (278 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celite, después los sólidos se lavaron con más acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3 x 50 ml). La capa acuosa se neutralizó a aproximadamente pH 6 añadiendo ácido clorhídrico 6 M. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,61 g, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. HPLC-EM Método C: MH+ m/z 333, TR 0,89 minutos (93%).

INTERMEDIO 32

2-Bromo-1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etanona

Se añadió bromuro de *N,N,N*-trimetilalanilinio-bromo (1:1:1) (1,84 g, 4,9 mmol) a una solución de 1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etanona (800 mg, 5,15 mmol) en éter dietílico (9 ml) y acetonitrilo (3 ml) y HBr en ácido acético (33 % p/p, 4 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (25 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₅ (5 % p/v, 20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y salmuera. El residuo se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío, para dar el *compuesto del título* (764 mg, 63 %) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 4,22 (s, 2H), 2,69-2,76 (s a, 6H).

INTERMEDIO 33

(1E)-N'-(6'-Metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)-N,N-dimetiletanimidamida

Una mezcla del *Intermedio 1* (626 mg, 3,11 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (2,27 ml, 15,55 mmol) en MeOH (3 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se recogió en DCM (20 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml) y salmuera. El residuo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (810 mg, 87 %) en forma de un aceite viscoso de color pardo. HPLC-EM Método C: MH+ m/z 271, TR 0,81 minutos (90%).

INTERMEDIO 34

(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)[6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanona

Una mezcla del *Intermedio 33* (2,56 mmol) y el *Intermedio 32* (600 mg, 2,56 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (6 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con éter dietílico (2 x 6 ml) y se secó al aire, para dar el *compuesto del título* (1,41 g, 77 %) en forma

de un sólido blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,53-9,58 (m, 1H), 8,38-8,45 (m, 1H), 7,66-7,86 (m, 3H), 6,83-6,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH^+ m/z 379, TR 1,16 minutos (97%).

5 **INTERMEDIO 35**

(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)[6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

Se añadió borohidruro sódico (74,7 mg, 1,97 mmol) al *Intermedio 34* (1,41 g, 1,97 mmol) en MeOH (14 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla en bruto se recogió en una solución acosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y cloroformo (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (865 mg, 97 %) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC-EM Método C: MH^+ m/z 381, TR 0,87 minutos (95%).

INTERMEDIO 36

(2E)-3-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}prop-2-enoato de metilo

Se añadió prop-2-enoato de metilo (63,3 mg, 0,74 mmol) a una suspensión agitada del *Intermedio 7* (200 mg, 0,49 mmol), $Pd(dba)_2$ (28 mg, 0,05 mmol), tris(2-metilfenil)-fosfina (27 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (74 mg, 0,74 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó concienzudamente en una corriente de nitrógeno y después se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el aceite de color pardo resultante (220 mg) se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (136 mg, 63 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,35 (dd, J 9,4, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,85-6,46 (m, 2H), 6,34 (d, J 15,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

INTERMEDIO 37

Ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

Se suspendieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (2,00 g, 12,6 mmol) y ácido isonipecótico (1,63 g, 12,6 mmol) en etanol (25 ml). Se añadió trietilamina (1,78 ml, 12,6 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad al vacío. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se sometió a un vórtice hasta que el producto se disolvió por completo. Al reposar, sucedió la cristalización. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos, después se filtró. El sólido resultante se lavó en pequeñas cantidades con agua y se secó bajo succión, después se criodesecó, para dar el *compuesto del título* (1,90 g, 7,6 mmol, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d_6 -DMSO) 8,60 (s, 2H), 8,06 (s a, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H). CLEM (EN^+) 252 ($M+H$)⁺.

45 **INTERMEDIO 38**

Ácido 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ilborónico

Una mezcla de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (3 g, 19,0 mmol), morfolina (1,66 ml, 19 mmol) y trietilamina (1,67 ml, 19,19 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en etanol (aproximadamente 5 ml). Se añadió éter dietílico y la sal clorhidrato de trietilamina que se había cristalizado se filtró y se descartó. El filtrado se concentró al vacío y se añadió agua (aproximadamente 10 ml). La mezcla se puso en un frigorífico durante 1 h, tiempo después del cual el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con la cantidad mínima de agua y se secó por succión, para dar el *compuesto del título* (2,7 g, 68 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,64 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 4H). CLEM (EN^+) 210 ($M+H$)⁺, TR 0,15 minutos.

INTERMEDIO 39

60 6-Yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Se disolvió 2-amino-5-yodopiridina (5 g, 22,73 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió cloroacetona (2,29 ml, 25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto resultante (4,8 g) se trituró con acetato de etilo para proporcionar el *compuesto del título* puro (2,2 g). El filtrado se concentró a sequedad, produciendo una

cantidad adicional de *compuesto del título* menos puro (2,0 g). δ_H (CDCl₃) 7,33 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). CLEM: MH+ 259.

INTERMEDIO 40

(6-Yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol

El *Intermedio 39* (1 g, 3,88 mmol) y formaldehído (0,23 g, 7,75 mmol) se disolvieron en agua (120 ml) y se pusieron en un vial. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se retiró por filtración. El precipitado resultante se disolvió en MeOH (20 ml) y se concentró a sequedad para dar el *compuesto del título* (1,1 g). δ_H (DMSO-d₆) 8,60 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,12 (t, J 5,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J 5,4 Hz, 2H), 2,32 (m, 3H). CLEM: MH+ 289.

INTERMEDIO 41

3-(2,5-Dimetilbencil)-6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 40* (0,15 g, 0,5 mmol), p-xileno (10 ml), agua (1 ml) y ácido metanosulfónico (0,2 ml, 1,4 mmol) se introdujeron en un vial. La mezcla se calentó durante 1 h a 100 °C, hasta que no se observó más material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, para proporcionar el *compuesto del título* (230 mg). δ_H (CDCl₃) 7,77 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). CLEM: MH+ 377.

INTERMEDIO 42

N-[2-(Vinilsulfonilamino)etil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió *N*-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (5,00 g, 31,2 mmol) en diclorometano seco (50 ml). Se añadió trietilamina (7,02 g, 68,7 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, con agitación. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (5,09 g, 31,2 mmol) y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente, agitando durante una noche. La mezcla se repartió entre diclorometano (150 ml) y una solución acuosa 1,5 M de carbonato sódico (75 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (7,81 g, cuantitativo, contiene 0,4 equivalentes de trietilamina) en forma de un aceite incoloro. δ_H (d₆-DMSO) 6,53 (dd, 1H, J 16,6, 9,9 Hz), 6,24 (d, 1H, J 16,6 Hz), 5,95 (d, 1H, J 9,9 Hz), 5,06 (s a, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). CLEM (EN⁺) 251 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 43

Clorhidrato de N-(2-aminoetil)etenosulfonamida

El *Intermedio 42* (7,81 g, 31,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4,0 M (100 ml) en 1,4-dioxano con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (6,50 g, cuantitativo, contiene 0,4 equivalentes de clorhidrato de trietilamina) en forma de una goma incolora. δ_H (d₆-DMSO) 8,25 (s a, 3H), 7,79 (t a, 1H, NH), 6,75 (dd, 1H, J 16,6, 10,0 Hz), 6,09-6,03 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H).

INTERMEDIO 44

1,1-Dióxido de 1,2,5-tiadiazepano

El *Intermedio 43* (5,82 g, 31,2 mmol) se disolvió en metanol (250 ml). se añadió trietilamina (4,40 ml, 31,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. La mezcla se preadsorbió sobre sílice (45 g) y se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, 120 g, amoniacal conc. al 4 % en acetonitrilo, eluido con un volumen de 2 l). Las fracciones se analizaron por TLC, eluyendo con la mezcla de disolvente anterior y se tiñó con una solución de permanganato potásico. Las fracciones en la mitad de la cromatografía mostraron dos puntos que se coeluyeron. Las fracciones se concentraron al vacío. El sólido de color blanco amortiguado resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml) para dar el *compuesto del título* (5,46 g, 70 %, la RMN ¹H mostró 1 equivalente de trietilamina) en forma de un sólido seco de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 7,50 (s a, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 3,05 (c, Et₃N), 1,22 (t, Et₃N). CLEM (EN⁺) 151 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 45

Ácido 2-(1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazepan-5-il)pirimidin-5-ilborónico

Se disolvieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (1,00 g, 6,32 mmol) y el *Intermedio 44* (1,75 g, 6,96 mmol) en

etanol (25 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. El análisis por CLEM mostró que el componente principal visible por UV tenía la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en agua (20 ml) y se acidificó con ácido acético (1 ml). La mezcla se concentró de nuevo al vacío y se purificó por cromatografía (sílice, 50 g, eluido con 82 % de DCM, 15 % de MeOH, 2 % de AcOH, 1 % de agua) para dar el *compuesto del título* (1,40 g). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 46

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El *Intermedio 20* (60 mg, 0,16 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 0,16 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,28 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (6 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un tubo a presión durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 40-100 % de EtOAc en heptano) para producir el *compuesto del título* (50 mg, 56 %). δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,03 (d, J 2,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,21 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,90-6,23 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,59-3,54 (m, 7H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,16 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). MH⁺ 564.

INTERMEDIO 47

2-Cloro-5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidina

El *Intermedio 20* (371 mg, 0,97 mmol) y ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (462 mg, 2,92 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M carbonato sódico (1,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (34 mg, 0,05 mmol) y tri-terc-butilfosfina (10 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. Se añadió más ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (462 mg, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para producir el *compuesto del título* (280 mg, 52 %). δ_H RMN (500 MHz, CDCl₃) 8,55 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,50 (d, J 4,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H). MH⁺ 415.

INTERMEDIO 48

4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del *Intermedio 16* (150 mg, 0,34 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (148 mg, 0,38 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,69 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (14 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 8 h. La mezcla se trató de nuevo con complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (14 mg, 0,02 mmol) y se calentó durante 3 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se purificó por HPLC preparativa (*Método C*) para proporcionar el *compuesto del título* (33 mg, 16 %) en forma de un aceite transparente. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,09-7,90 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,74-6,32 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,58 (m, 8H), 2,53 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). MH⁺ 618.

INTERMEDIO 49

2-Cloro-5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidina

Una mezcla del *Intermedio 16* (1 g, 2,3 mmol), ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (1,09 g, 6,89 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,6 ml) en 1,4-dioxano (50 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron tri-terc-butilfosfina (23 mg, 0,11 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (81 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La goma de color pardo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-80 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (604 mg, 56 %). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,58 (s, 2H), 8,18 (d, J 18,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 (t, J 7,1 Hz, 1H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MH⁺ 469/471.

INTERMEDIO 504-Fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se disolvieron/suspendieron acetato de paladio (II) (1,69 g, 7,53 mmol) y Xantphos (8,71 g, 15,05 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (1200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2-cloro-4-fluoropiridina (99 g, 753 mmol) y carbamato de *terc*-butilo (97 g, 828 mmol) en 1,4-dioxano (550 ml), seguido de hidróxido sódico (45,2 g, 1,12 mol) y agua (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celite. El residuo se lavó con 1,4-dioxano y el filtrado se concentró para proporcionar un
- 10 sólido de color amarillo (206 g). El material en bruto se recrystalizó en 2-propanol (400 ml) y se secó para proporcionar el *compuesto del título* (120,8 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM 213 [M+H]⁺, TR 1,96 minutos, pureza del 94 %.

INTERMEDIO 514-Fluoropiridin-2-amina

- 15 El *Intermedio 50* (120 g, 565 mmol) se disolvió en DCM (1250 ml) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (250 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La
- 20 mezcla se concentró y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, para proporcionar el *compuesto del título* (65,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM 113 [M+H]⁺, TR 0,17 minutos.

INTERMEDIO 525-Bromo-4-fluoropiridin-2-amina

- 25 En un matraz recubierto con papel de aluminio, el *Intermedio 51* (62,3 g, 506 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1500 ml) y se añadió NBS (86 g, 481 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo. El material en bruto se disolvió en EtOAc (1000 ml), se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar un sólido de color pardo claro (71,2 g). El material en bruto se cristalizó en EtOAc (300 ml) y heptano (300 ml) para dar el *compuesto del título* (34,3 g) en forma de cristales de
- 30 color pardo. CLEM 191(⁷⁹Br)/193(⁸¹Br) [M+H]⁺, TR 0,79 minutos.

INTERMEDIO 536-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

- 40 Una solución del *Intermedio 24* (5,07 g, 14,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se trató con sulfato de magnesio (5,1 g, 42 mmol), seguido del *Intermedio 52* (5,6 g, 29 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el sólido se lavó con 1,4-dioxano (30 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (150 ml) y una solución acuosa al 10 % de Na₂CO₃
- 45 (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (del 0 % al 10 %), para dar el *compuesto del título* (3,84 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,81 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25 (c, 2H), 1,23 (t, 3H). CLEM 445 (M+H)⁺, TR 1,14 minutos.

INTERMEDIO 54{6-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol

- 55 Una solución del *Intermedio 53* (3,7 g, 8,3 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1,0 mol/l en DCM, 33 ml, 33 mmol), añadido lentamente mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (3 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, después se añadió una solución 2 M de HCl (50 ml). La
- 60 mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (150 ml), después se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración al vacío dieron el *compuesto del título* (2,3 g, 69 %) en forma de un polvo de color amarillo, que contenía aproximadamente un 10 % de material de partida. δ_H (DMSO-d₆) 8,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (s, 2H). CLEM 403 (M+H)⁺, TR 0,99 minutos.

INTERMEDIO 556-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridina

- 5 Una solución del *Intermedio 54* (450 mg, 1,08 mmol) en DMF (7 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se trató con yodometano (120 µl, 1,92 mmol), seguido de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 80 mg, 2,00 mmol) y se agitó a 0 °C durante 40 minutos. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la concentración al vacío dieron el *compuesto del título* (450 mg, 87 %) en
- 10 forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,62 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,02 (s, 3H). CLEM 415,0 (M+H)⁺, TR 1,07 minutos.

INTERMEDIO 564-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

- Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio en THF/etilbenceno (1 M, 5,55 ml) a una solución agitada de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (900 mg, 5,29 mmol) en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera inerte a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (1,98 g, 5,55 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con NaHSO₄ y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), después se lavó con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (2 x 20 ml), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el triflato intermedio (1,9 g, 83 %). Este material se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,68 g, 6,6 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (73 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (108 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-20 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* en dos lotes (440 mg, rendimiento del 26 %, pureza 73 %; y 362 mg, rendimiento 12 %, pureza 42 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 281, TR 2,37 minutos (73%).
- 20
- 25
- 30

INTERMEDIO 57Ácido [2-(4-metoxicarbonil-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

- Se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico y ácido (2-cloro-pirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el método del *Intermedio 45*.
- 40

INTERMEDIO 58Ácido [2-(4-etoxicarbonil-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

- 45 A ácido 2-cloropirimidin-5-borónico (4,00 g, 25,3 mmol) se añadieron clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (4,09 g, 23,9 mmol), etanol (40 ml) y trietilamina (9,0 ml, 64,0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h antes de concentrarse al vacío. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), después la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), después se secaron (Na₂SO₄). Después, el disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (Biotage SNAP 100 g, Isolera). La elusión en gradiente, con 100 % de diclorometano a 30 % de metanol/diclorometano, proporcionó el *compuesto del título* (4,27 g, rendimiento del 43 %, pureza del 74 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (pH 10): MH+ *m/z* 294,1, TR 0,652 minutos.
- 50
- 55

INTERMEDIO 59Diclorhidrato de 4-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

- 60 El *Ejemplo 19* (650 mg, 1,4 mmol) se suspendió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,46 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (630 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanquecino. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 370, TR 1,04 minutos (93%).

65

INTERMEDIO 60

Ácido {2-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(etoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

- 5 Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (250 mg, 1,6 mmol), clorhidrato de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (303 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) en etanol (8 ml) y se agitaron a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. Se añadió agua (30 ml) y el material resultante se filtró y se secó para proporcionar el *compuesto del título* (253 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. HPLC-EM Método B: MH⁺ *m/z* 278, TR 1,35 minutos (100%).

INTERMEDIO 61

Ácido {2-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 15 Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (2 g, 13 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (1,94 ml, 13 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se calentaron a 60 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, para proporcionar el *compuesto del título* (1,79 g, 51 %) en forma de una goma de color amarillo. HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 280, TR 0,94 minutos (89%).

INTERMEDIO 62

2-(5-Bromopirimidin-2-il)propanoato de etilo

- 25 Se disolvió 2-(5-bromopirimidin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2,04 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota LDA en THF/heptano/etilbenceno (2 M, 1,25 ml), después la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,22 ml, 3,53 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH ~5 con HCl 1 M, después se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (417 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,75 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (c, *J* 7,2 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 63

Ácido [2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)pirimidin-5-il]borónico

- 40 El *Intermedio* 62 (417 mg, 1,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (613 mg, 2,4 mmol) y acetato potásico (474 mg, 4,8 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (8 ml) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (119 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (0,86 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro, que se usó sin purificación. HPLC-EM Método B: MH⁺ *m/z* 225, TR 1,15 minutos (76%).

INTERMEDIO 64

Diclorhidrato de bis(trietilamina) del ácido (2*S*)-4-[5-(dihidroxiboranil)pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxílico

- 50 Se preparó a partir de ácido 2(*S*)-morfolin-2-carboxílico y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el método del *Intermedio* 45.

INTERMEDIO 65

N-(5-Bromo-4-fluoropiridin-2-il)-*N,N*-dimetilacetamidina

- 55 El *compuesto del título* puede prepararse a partir de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina de acuerdo con el método del *Intermedio* 3.

INTERMEDIO 66

(6-Bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]-metanona

- 65 El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio* 4 y el *Intermedio* 65 de acuerdo con el método del *Intermedio* 5. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,89 (d, 1H, *J* 7,0 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* 9,1 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H, *J*

7,5, 1,7 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, *J* 74 Hz), 1,89 (s, 3H). TR de CLEM 1,51 minutos, MH^+ 399.

INTERMEDIO 67

(6-Bromo-7-fluoro-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]-metanol

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 66* de acuerdo con el método del *Intermedio 6*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,70 (d, 1H, *J* 6,8 Hz), 7,91 (dd, 1H, *J* 6,9, 2,2 Hz), 7,55 (d, 1H, *J* 9,6 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, *J* 7,4 Hz), 6,38 (m, 1H), 6,24 (d, 1H, *J* 4,4 Hz), 2,10 (s, 3H). TR de CLEM 1,41 minutos, MH^+ 401.

INTERMEDIO 68

6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]-piridina

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 67* de acuerdo con el método del *Intermedio 7*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 7,55 (d, 1H, *J* 9,7 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, *J* 74,1 Hz), 7,20 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 7,14 (td, 1H, *J* 7,5, 1,0 Hz), 7,00 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,3 Hz), 4,31 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). CLEM 1,53 minutos, MH^+ 385.

INTERMEDIO 69

4-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El *Intermedio 20* (150 mg, 0,39 mmol) y ácido (2-{4-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperazin-1-il}pirimidin-5-il)borónico (133 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,69 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más ácido (2-{4-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperazin-1-il}pirimidin-5-il)borónico (61 mg, 0,2 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,3 ml) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (8 mg, 0,01 mmol). La mezcla se desgasificó, después se calentó a 90 °C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml), después se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10 % de (amoníaco 7 M en metanol) en DCM seguido de 10-50 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 69 %). HPLC-EM Método C: MH^+ *m/z* 565, TR 1,18 minutos (90%).

INTERMEDIO 70

5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperazin-1-il)pirimidina

Se añadió ácido trifluoroacético (0,21 ml, 2,72 mmol) a una solución del *Intermedio 69* (96 % puro, 160 mg, 0,27 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se cargó en un cartucho SCX que se lavó con MeOH, seguido de amoníaco 7 M en MeOH. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar el *compuesto del título* (109 mg, 86 %). HPLC-EM Método C: MH^+ *m/z* 465, TR 0,85 minutos (83%).

INTERMEDIO 71

Ácido [2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1,0 g, 6,32 mmol) y piperazin-2-ona (1,6 g, 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. El líquido sobrenadante se decantó de la suspensión y el residuo se trituró con metanol y éter dietílico. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (706 mg, 30 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. HPLC-EM Método B: MH^+ *m/z* 223, TR 0,25 minutos.

INTERMEDIO 72

Ácido [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Se suspendieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (200 mg, 1,26 mmol) y 1,4-diazepan-5-ona (288,34 mg, 2,53 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La suspensión resultante se concentró al vacío y se trituró con MeOH para proporcionar el *compuesto del título* (145 mg, 30 %) en forma de un precipitado de color crema, que se usó sin purificación adicional. HPLC-EM Método C:

MH+ m/z 237, TR 0,40 minutos.

INTERMEDIO 73

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluoropiridina

En un tubo a presión se disolvieron el *Intermedio 7* (1,7 g, 4,63 mmol) y ácido (2-fluoropiridin-4-il)-borónico (935 mg, 6,64 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió una solución 2 M de K_2CO_3 en agua (7 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (300 mg, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El sólido de color pardo oscuro resultante se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de 70-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 0-10 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (1,55 g, 87 %) en forma de un sólido de color rosa claro. δ_H (250 MHz, CD_3OD) 8,52-8,49 (m, 1H), 8,24 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J 0,9 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-6,64 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 384, TR 3,29 minutos.

INTERMEDIO 74

1-Bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de bencil(metoximetil)[(trimetilsilil)metil]amina (7,3 g, 0,03 mol) y prop-2-inoato de metilo (3,1 ml, 0,04 mol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,12 ml, 0,002 mol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 minutos, después el baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (2,37 g, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,35-7,15 (5H, m), 6,70 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,75-3,60 (6H, m).

INTERMEDIO 75

3-Bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo

A una suspensión agitada de hidruro sódico (60 %, 0,71 g, 0,02 mol) en DMSO anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (4,16 g, 0,02 mol). La mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas, después se calentó a 40 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota una solución del *Intermedio 74* (1,94 g, 0,01 mol) en DMSO (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 10 minutos, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-25% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (411 mg, 20 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,26 (5H, m), 3,66 (3H, s), 3,57 (m, 2H), 3,27-2,98 (1H, m), 2,98-2,92 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,42 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,28 (1H, m).

INTERMEDIO 76

Clorhidrato de 3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo

A paladio sobre carbono en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución del *Intermedio 75* (0,4 g, 1,73 mmol) en metanol (10 ml). El matraz se sometió a tres ciclos de vacío y nitrógeno, después se filtró con hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 5 h. La mezcla se filtró a través de celite, lavando con metanol. El filtrado se concentró al vacío, después se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol). La solución se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno, después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 40 °C durante 5 h, para proporcionar el *compuesto del título* (291 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,67 (1H, s), 9,35 (1H, s), 3,62 (3H, s), 3,58-3,48 (1H, m), 3,39 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,35 (1H, m), 3,26 (1H, d, J 11,5 Hz), 2,19 (1H, dt, J 9,1, 5,0 Hz), 1,56-1,41 (1H, m), 1,37 (1H, t, J 5,7 Hz).

INTERMEDIO 77

2-[1-(Difenilmetil)azetidin-3-ilideno]acetato de metilo

Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (2,77 g, 8,29 mmol) a una mezcla de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ona (1,64 g, 6,91 mmol) en THF (24 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en 1:4 de EtOAc/heptano (40 ml) caliente y se dejó enfriar a

temperatura ambiente. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 20 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (917 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 294, TR 1,43 minutos.

5 **INTERMEDIO 78**

5-(Difenilmetil)-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de *terc*-butóxido potásico (1,33 g, 11,9 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,78 g, 12,5 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 50 °C hasta que resultó una solución. Después, se añadió gota a gota una solución del *Intermedio 77* (917 mg, 3,13 mmol) en DMSO (5 ml). Una vez completa la adición, la mezcla se calentó durante 2 h más, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (455 mg, 44 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 308, TR 1,44 minutos (93%).

INTERMEDIO 79

20 Clorhidrato de 5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla del *Intermedio 78* (570 mg, 1,85 mmol) y dihidróxido de paladio(II) (12 %, 109 mg, 0,09 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se añadió una solución 1 M de HCl en MeOH (10 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se lavó con heptano (2 x 20 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (351 mg, >100 %) en forma de un aceite viscoso de color pardo claro. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 3,99-4,28 (m, 4H), 3,74-3,87 (m, 5H), 1,75-1,94 (m, 1H), 1,14-1,39 (m, 2H).

INTERMEDIO 80

30 5-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (261 mg, 1,65 mmol), el *Intermedio 79* (351 mg, 1,98 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,93 mmol) en EtOH (2 ml) se calentaron en irradiación de microondas a 80 °C durante 1 h. El *Intermedio 7* (403 mg, 1,1 mmol), 1,2-dimetoxietano (18 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se desgasificó concienzudamente. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (190 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 13 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo claro. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 506, TR 1,52 minutos (80 %).

45 **INTERMEDIO 81**

2-Bromo-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazina

El *Intermedio 31* (200 mg, 0,602 mmol), 2-bromo-5-yodopirazina (172 mg, 0,602 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,903 ml, 1,807 mmol) y DMSO anhidro (2 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, después se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (50 ml), después la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con un gradiente de 17-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,72-8,68 (m, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,01 (t, J 8,3 Hz, 1H), 6,82-6,52 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

60 **INTERMEDIO 82**

N-(5-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanosulfonamida

Se agitaron 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amina (500 mg, 2,84 mmol) y DIPEA (2,47 ml, 14,2 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (8 ml) a temperatura ambiente, después se añadió gota a gota cloruro de mesilo (550 μ l, 7,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se repartió

entre DCM y agua. Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Al sólido de color naranja/pardo resultante se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (10,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (40 ml), después se lavó con agua (4 x 25 ml), seguido de salmuera (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 35-50 % de EtOAc en heptano, seguido de 5-10 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (388 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 6,33 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

INTERMEDIO 83

N-(5-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanosulfonamida

Se añadió carbonato potásico (422 mg, 3,05 mmol) a una solución del *Intermedio 82* (388 mg, 1,53 mmol) en MeCN anhidro (5,5 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y una torre de lavado de hidróxido potásico. Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (290 μ l, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 25-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (350 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$) 6,35 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

INTERMEDIO 84

3-Cloro-6-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridazina

El *Intermedio 31* (150 mg, 0,45 mmol), 3-cloro-6-yodopiridazina (109 mg, 0,45 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (677 μ l) y DMSO anhidro (2 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, después se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml), se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 0-10 % de amoniaco metanólico en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (108 mg, 50%). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 401, TR 1,06 minutos.

INTERMEDIO 85

(1R,5S,6r)-3-[6-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)piridazin-3-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (isómero *cis*)

El *Intermedio 84* (84 %, 108 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-azabicyclo[3,1,0]-hexano-6-carboxilato de etilo (43 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (32 μ l, 0,23 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (2 ml) a 90 °C durante 2,5 h, después a 120 °C durante 1,5 h, después a 130 °C durante un total de 9 h. Se añadieron más clorhidrato de (1R,5S,6r)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (43 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (63 μ l, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 150 °C. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (25 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (134 mg, 52 %), que se usó sin purificación. HPLC-EM Método C: MH+ m/z 520, TR 1,09 minutos.

INTERMEDIO 86

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (190 mg, 0,16 mmol) a una mezcla desgasificada concienzudamente de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (225 mg, 1,02 mmol) y el *Intermedio 7* (250 mg, 0,68 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (15 ml) y 9:1 de cloroformo/isopropanol (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 9:1 de cloroformo/isopropanol (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (219 mg, 85 %) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,15 (d, J 2,13 Hz, 1H), 7,77-7,85 (m, 1H), 7,48-7,65 (m, 2H), 7,27 (s, 4H), 6,31-6,97 (m, 3H), 4,56 (s a, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 381, TR 1,17 minutos.

INTERMEDIO 87

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

Se agitaron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (194 mg, 1,23 mmol), 3-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (234 mg, 1,63 mmol) y K_2CO_3 (226 mg, 1,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 1 h. Se añadió el *Intermedio 7* (300 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato potásico desgasificada (1,3 ml) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (34 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-2 % de amoniaco/metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (296 mg, 61%). δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,41 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J 6,9 Hz, 1H), 6,65 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (d, J 11,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J 9,7 Hz, 5H), 3,51 (d, J 11,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (dd, J 13,1, 6,5 Hz, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH^+ m/z 508, TR 1,12 minutos.

INTERMEDIO 88

4-Hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo)

Se suspendió 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo) (10 g, 36,86 mmol) en EtOH (200 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (0,7 g, 18,43 mmol) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), después la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (7,26 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,32-4,25 (m, 1H), 4,19 (c, J 7,12 Hz, 2H), 4,13-3,85 (m, 1H), 3,71 (dt, J 13,35, 3,62 Hz, 1H), 3,51-3,34 (m, 1H), 3,21-2,82 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (t, J 7,17 Hz, 3H).

INTERMEDIO 89

1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo)

El *Intermedio 88* (7,26 g, 0,03 mol) y trietilamina (22,21 ml, 159,37 mmol) se disolvieron en DCM (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,17 ml, 79,69 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitó durante 3 días. Después, la mezcla se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml), y la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (3,62 g, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,12-7,02 (m, 1H), 4,22 (c, J 7,07 Hz, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,48 (t, J 5,65 Hz, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (t, J 7,10 Hz, 3H).

INTERMEDIO 90

3-Azabicyclo[4,1,0]heptano-1,3-dicarboxilato de 1-etil 3-(terc-butilo)

Se suspendió yoduro de trimetilsulfoxonio (5,39 g, 24,25 mmol) en DMSO (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en dos porciones terc-butoxido potásico (2,65 g, 23,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una solución del *Intermedio 89* (3,16 g, 12,13 mmol) en DMSO (9 ml) se calentó a 80 °C y el iluro preformado se añadió lentamente durante 2 h. La CLEM mostró la conversión incompleta por lo que se formó más iluro de la siguiente manera: se suspendió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,69 g, 12,13 mmol) en DMSO (9 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en dos porciones terc-butoxido potásico (1,3 g, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Esto se añadió a la mezcla de reacción durante 1 h a 80 °C, después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (468 mg, 14 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,13 (c, J 7,1 Hz, 2H), 4,00-3,82 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 1H), 2,94 (ddd, J 13,3, 9,2, 5,6 Hz, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (dd, J 9,4, 4,4 Hz, 1H), 1,25 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,72 (dd, J 6,5, 4,4 Hz, 1H).

INTERMEDIO 913-Azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de etilo

- 5 El *Intermedio 90* (468 mg, 1,74 mmol) se agitó en DCM (2,5 ml), después se añadió TFA (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (280 mg, 95%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,10 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,03 (d, J 13,2 Hz, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,37 (dd, J 9,6, 3,9 Hz, 1H), 1,23 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,88 (dd, J 6,7, 4,0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 924-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol

- El *Intermedio 7* (250 mg, 0,681 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (84 mg, 0,749 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,02 ml, 2,04 mmol) y DMSO anhidro (2 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente y se desgasificaron. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (28 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron más ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (42 mg, 0,37 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,51 ml, 1,02 mmol) y DMSO anhidro (1 ml) y la mezcla se desgasificó. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (28 mg, 0,034 mmol), después la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (3 x 15 ml), seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-3 % de (NH_3 7 M en MeOH) en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (220 mg, 91 %) en forma de un sólido de color negro. HPLC-EM Método C: MH+ m/z = 355, TR 1,00 minutos.

INTERMEDIO 934-[4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexano-1-carboxilato de etilo

- El *Intermedio 92* (117 mg, 0,33 mmol), 4-(metanosulfonilo)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (79 mg, 0,31 mmol), carbonato de cesio (151 mg, 0,46 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas, después a 100 °C durante 3 h. Se añadieron más 4-(metano-sulfonilo)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (79 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (102 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Se añadieron más 4-(metanosulfonilo)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (79 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (102 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), seguido de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material resultante se purificó por FCC, eluyendo con 0-2 % de MeOH en DCM. El residuo se purificó después adicionalmente por FCC, eluyendo con 10-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (60 mg, 29 %) en forma de una goma de color pardo. HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 2,57 minutos.

INTERMEDIO 942-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazina

- El *Intermedio 31* (350 mg, 1,05 mmol), 2-cloro-5-yodopirazina (252 mg, 1,05 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,58 ml, 3,16 mmol) y DMSO anhidro (5 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml), seguido de salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 17-80% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (285 mg, pureza del 54 % al 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,73-8,64 (m, 2H), 8,63-8,59 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,00 (d, J 6,6 Hz, 1H), 6,67 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 401, TR 1,10 minutos.

INTERMEDIO 952-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-ilideno]propanoato de etilo

- 5 Se suspendió hidruro sódico (60 %, 202 mg, 5,06 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (1,2 g, 5,06 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 h. Se añadió en porciones 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (1 g, 4,21 mmol) en forma de un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 50 ml). Se añadió salmuera y las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite de color amarillo en bruto resultante se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc, para proporcionar un aceite transparente, que se cristalizó al reposar. Los sólidos se sometieron a ultrasonidos con heptano y el sólido restante se recogió por filtración. El filtrado se concentró y se sometió a ultrasonidos con heptano para proporcionar un segundo cultivo de sólido. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a ultrasonidos con heptano para proporcionar un cultivo adicional de material sólido. Los sólidos resultantes se recogieron y se combinaron para proporcionar el *compuesto del título* (892 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,56-7,39 (m, 4H), 7,38-7,15 (m, 6H), 4,63-4,45 (m, 1H), 4,24-4,01 (m, 4H), 3,96-3,76 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,27-1,14 (m, 3H).

INTERMEDIO 965-(Difenilmetil)-1-metil-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de etilo

- 25 Se calentaron yoduro de trimetilsulfoxonio (920 mg, 4,14 mmol) y *tert*-butóxido potásico (442 mg, 3,94 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) a 50 °C durante 20 minutos. El *Intermedio 95* (333 mg, 1,04 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió gota a gota a 50 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un aceite transparente. Después, el procedimiento se repitió usando el *Intermedio 95* (559 mg, 1,75 mmol) con un tiempo de calentamiento de 30 minutos y se trató como se ha descrito anteriormente, para proporcionar un aceite transparente/de color amarillo. 30 Los lotes de material en bruto se combinaron y se purificaron por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (700 mg, 75 %) en forma de un aceite transparente, que se solidificó en sólido de color blanco al reposar. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,51-7,40 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,08 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,55-3,37 (m, 1H), 3,37-3,07 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,86-0,77 (m, 1H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 336, TR 1,48 minutos.

35

INTERMEDIO 97Clorhidrato de 1-metil-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de etilo

- 40 El *Intermedio 96* (700 mg, 2,09 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió dihidróxido de paladio (12 %, 122 mg, 0,10 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (x 3), seguido de hidrógeno (x 3), después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h. La mezcla se filtró, después se añadió HCl 1 M en EtOAc (4 ml) al filtrado y la mezcla se concentró. Se añadió más HCl 1 M en EtOAc (1 ml) y la mezcla se concentró. El aceite transparente resultante se sometió a ultrasonidos en heptano, después se concentró, para proporcionar un sólido de color blanco con apariencia húmeda. Después, el residuo se sometió a ultrasonidos en éter dietílico y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* (393 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,45 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 4,15-3,97 (m, 5H), 3,97-3,87 (m, 1H), 1,35 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 1,18 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (d, *J* 5,2 Hz, 1H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 336, TR 1,48 minutos.

INTERMEDIO 985-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metil-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato de etilo

- 55 El *Intermedio 29* (85 % puro, 229 mg, 0,49 mmol) y el *Intermedio 97* (110 mg, 0,53 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona, después se añadió trietilamina (149 μ l, 1,07 mmol) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 45 minutos. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM, después se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg). δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,17-3,99 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 4,8 Hz, 1H), 1,22-1,16 (m, 6H), 1,07 (d, *J* 4,8 Hz, 1H).

60

INTERMEDIO 995-Bromo-2-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidina

- 5 El *Intermedio 31* (320 mg, 0,964 mmol), 5-bromo-2-yodopirimidina (275 mg, 0,964 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,45 ml, 2,89 mmol) y DMSO anhidro (5 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (56 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, después se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con 5-bromo-2-yodopirimidina (30 mg, 0,1 mmol), después se desgasificó de la manera anterior, se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (70 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (12 ml), seguido de salmuera (12 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 17-80% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (195 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 445/447, TR 3,45 minutos.

INTERMEDIO 100

20 1-[2-(3-1[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-5-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

- Se cargaron [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (12 mg, 0,026 mmol) y diacetato de paladio (5 mg, 0,021 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con 1,4-dioxano anhidro (2 ml) y se calentaron a 80 °C durante 5 minutos, después se enfriaron a temperatura ambiente. Se añadió una solución del *Intermedio 99* (190 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), junto con clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (89 mg, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (278 mg, 0,85 mmol). La mezcla se desgasificó, se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 2 h. Se añadieron más [2',6'-bis(propan-2-iloxi)-bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (24 mg, 0,052 mmol) y diacetato de paladio (10 mg, 0,042 mmol). La mezcla se desgasificó concienzudamente, después se calentó a 110 °C durante un total de 6 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (125 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,09 (dd, *J* 9,4, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,85-6,53 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,18 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,50 (dt, *J* 12,9, 4,1 Hz, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (d, *J* 13,6 Hz, 2H), 1,60 (ddd, *J* 14,2, 10,9, 4,1 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H). HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 536, TR 1,23 minutos.
- 35

INTERMEDIO 101

40 5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluoropiridina

- El *Intermedio 7* (500 mg, 1,36 mmol) y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (230 mg, 1,63 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (2 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (55 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió más ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (40 mg, 0,284 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (55 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), después se lavó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), antes de secarse sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 90-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (293 mg, 51 %) en forma de un sólido blanquecino. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 384, TR 1,06 minutos.
- 50

INTERMEDIO 102

55 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

- El *Intermedio 101* (300 mg, 0,493 mmol), 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (205 mg, 0,986 mmol) y piridina (3 ml) se cargaron en un tubo de microondas y se agitaron en irradiación de microondas a 180 °C durante un total de 4 h. Después de este tiempo, se añadió más 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (102 mg, 0,493 mmol) y la mezcla se calentó durante un total de 3 h a 180 °C en irradiación de microondas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), después se lavó con más agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante se combinó con más producto en bruto (80 mg a una pureza de 81 %) para purificación. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (382 mg) en forma de un aceite de color pardo. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 535, TR 1,16 minutos.
- 60
- 65

INTERMEDIO 1035-Bromo-2-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridina

- 5 El *Intermedio 31* (600 mg, 1,807 mmol) y 5-bromo-2-yodopiridina (615 mg, 2,168 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (3 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. Se añadió 5-bromo-2-yodopiridina (512 mg, 1,807 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h.
- 10 Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (2 M, 3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido de color pardo resultante (1,3 g) se purificó por FCC, eluyendo con 70-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (363 mg, 43%) en forma de un sólido blanquecino. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 444/446, TR 1,15 minutos.

INTERMEDIO 1041-[6-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

- 20 Se disolvieron [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (14 mg, 0,031 mmol) y acetato de paladio (II) (5,7 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (2 ml) y se calentaron a 80 °C durante 5 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución del *Intermedio 103* (363 mg, 0,515 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), seguido de clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (117 mg, 0,566 mmol) y carbonato de cesio (335 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno durante 10 minutos, después se
- 25 añadieron más [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (14 mg, 0,031 mmol) y acetato de paladio(II) (5,7 mg, 0,026 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadieron [2',6'-bis(propan-2-iloxi)-bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (30 mg, 0,062 mmol) y acetato de paladio(II) (10 mg, 0,052 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h. Se añadieron más clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (117 mg, 0,566 mmol) y carbonato de cesio (335 mg,
- 30 1,03 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos, antes de la adición de más [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)-fosfano (30 mg, 0,062 mmol) y acetato de paladio(II) (10 mg, 0,052 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla en bruto se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por FCC, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para
- 35 proporcionar el *compuesto del título* (139 mg, 51 %) en forma de un cristal transparente. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 535, TR 1,25 minutos.

INTERMEDIO 1051-(6-Bromo-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-etanol

- El *Intermedio 18* (2 g, 5,06 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 6,51 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar
- 45 después a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió más bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 1,81 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) a 0 °C y se extrajo en EtOAc (30 ml). La capa orgánica se
- 50 separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con 1:1 de DCM/TBME (10 ml) y el sólido se lavó con TBME, para proporcionar el *compuesto del título* (1,51 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 411/413, TR 1,00 minutos.

INTERMEDIO 1061-[6-(2-Cloropirimidin-5-il)-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1-[2-(difluoro-metoxi)fenil]etanol

- El *Intermedio 105* (477 mg, 1,16 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (552 mg, 3,48 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (7 ml) y se añadió carbonato sódico 2 M en agua (1,74 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (41 mg, 0,058 mmol) y tri-*terc*-butilfosfina (12 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante un total de 70 minutos. La reacción se repitió a la misma escala y las dos mezclas de reacción se combinaron, se
- 60 diluyeron con EtOAc (25 ml), se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 50-100 % de EtOAc en heptano, seguido de 0-5 % de MeOH en EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (585 mg, 57 %) en forma de una goma de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,40 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38-
- 65

7,34 (m, 1H), 7,26 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,19 (t, J 73,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 445, TR 0,97 minutos.

INTERMEDIO 107

2-Cloro-5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etenil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidina

El *Intermedio 106* (585 mg, 1,32 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió dietil eterato trifluoruro de boro (600 µl, 4,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (6 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con 1:1 de DCM/heptano (~4 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (310 mg, 55 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,67 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,66 (t, J 73,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 427, TR 1,06 minutos.

INTERMEDIO 108

2-Cloro-5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidina

El *Intermedio 107* (310 mg, 0,73 mmol) se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadió óxido de platino (35 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante un total de 42 h. Se añadió más óxido de platino (35 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante un total de 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a sequedad, para proporcionar el *compuesto del título* (311 mg, 100 %) en forma de un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,72 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40-7,19 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,71 (t, J 74,2 Hz, 1H), 2,36-2,21 (m, 7H), 1,78 (d, J 7,3 Hz, 3H). HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 429, TR 1,07 minutos.

INTERMEDIO 109

(1*R*,5*S*,6*r*)-3-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2,7-dimetilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 108* (312 mg, 0,73 mmol) y clorhidrato de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-azabicyclo[3,1,0]-hexano-6-carboxilato de etilo (209 mg, 1,09 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y se añadió trietilamina (203 µl, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (1 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. Se intentó la purificación por FCC, para proporcionar el *compuesto del título* (175 mg, 44 %) en forma de una goma de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. HPLC-EM Método C: MH⁺ *m/z* 548, TR 1,16 minutos.

INTERMEDIO 110

1-Bencil-4-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrolo-3-carboxilato de etilo

Se agitaron bencil(metoximetil)[(trimetilsilil)metil]amina (10,78 ml, 42,12 mmol) y but-2-inoato de etilo (5,89 ml, 50,54 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (161 µl, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después el baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por FCC, eluyendo con 0-70% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (2,76 g, 27 %). δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 7,38-7,32 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,13 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,22 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 111

3-Bencil-5-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de etilo

Se calentaron yoduro de trimetilsulfoxonio (3,62 g, 16,31 mmol) y *terc*-butóxido potásico (1,74 g, 15,49 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) a 50 °C durante 30 minutos hasta que se disolvió todo. Se añadió gota a gota el *Intermedio 110* (1 g, 4,08 mmol) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El aceite de color amarillo resultante se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (483 mg, 46%). δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 7,35-7,21 (m, 5H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,93 (d, J 8,9 Hz, 1H), 2,88 (d, J 8,9 Hz, 1H), 2,71 (d, J 8,9 Hz, 1H), 2,22 (d, J 8,9 Hz, 1H), 1,48 (d, J 3,5 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, J 3,5 Hz, 1H).

INTERMEDIO 112Clorhidrato de 5-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de etilo

- 5 El *Intermedio 111* (983 mg, 3,79 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 225 mg, 0,21 mmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno, después hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó a su través con EtOH. A esta solución se añadió HCl 1 M en EtOAc (10 ml) y la mezcla se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (784 mg, 100 %) en forma de una goma de color pardo que se solidificó al reposar. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,85 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 4,22-4,07 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 1,55 (d, J 5,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J 5,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,21 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 113

- 15 3-[5-(3-[(2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-5-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de etilo

- El *Intermedio 29* (85 % puro, 240 mg, 0,51 mmol) y el *Intermedio 112* (115 mg, 0,56 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y se añadió trietilamina (160 μ l, 1,12 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 45 minutos. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se lavó con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El líquido de color pardo en bruto resultante se purificó por FCC, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM, después se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (129 mg, 47 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,65 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,29 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,24-4,08 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,92 (d, J 11,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J 11,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,44 (d, J 4,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J 4,6 Hz, 1H).

INTERMEDIO 114

- 30 Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato de metilo (*Racémico*)

- Se disolvió ácido 3-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxílico (5 g, 20,72 mmol) en MeOH (200 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (25,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (4,0 g, 101 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 3,69 (s, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,11 (s a, 5H), 1,84 (s a, 1H), 1,62 (d, J 4,2 Hz, 1H), 1,29 (s a, 1H).

INTERMEDIO 115

- 40 3-Azabicyclo[4,1,0]heptano-3,6-dicarboxilato de 3-bencil 6-metilo (*Racémico*)

- El *Intermedio 114* (4 g, 20,87 mmol) se agitó en DCM (100 ml) y se añadió 1-[(benciloxi)carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona (5,20 g, 20,87 mmol), seguido de trietilamina (7,29 ml, 52,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con HCl 1 M (2 x 30 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite de color amarillo resultante se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (4,72 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,40-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (dd, J 13,6, 4,4 Hz, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,56 (dt, J 14,5, 5,6 Hz, 1H), 1,91-1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 0,75 (dd, J 6,4, 4,8 Hz, 1H).

INTERMEDIO 116Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato de metilo (*Enantiómero A*)

- 55 El *Intermedio 115* (4,72 g, 16,31 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Lux Amilose-2, 21,2 x 250 mm, 5 μ m; eluyente de 70 % de heptano/20 % de etanol/10 % de isopropanol; caudal de 21 ml/minuto) y se aisló el primer enantiómero en eluirse (1,85 g, 6,38 mmol). Este se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,38 g). La mezcla se enjuagó con nitrógeno (x 3) e hidrógeno (x 3), después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó a través de MeOH. El filtrado se concentró casi a sequedad y se añadió éter dietílico (10 ml), seguido de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se dejó reposar durante ~30 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,1 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,98-2,68 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,33 (dd, J 9,4, 4,8 Hz, 1H), 1,22 (dd, J 6,7, 4,8 Hz, 1H).

INTERMEDIO 117Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato de metilo (*Enantiómero B*)

5 El *Intermedio 115* (4,72 g, 16,31 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Lux Amilose-2, 21,2 x 250 mm, 5 µm; eluyente de 70 % de heptano/20 % de etanol/10 % de isopropanol; caudal de 21 ml/minuto) y se aisló el segundo enantiómero en eluirse (1,63 g, 5,64 mmol). Este se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,34 g). La mezcla se enjuagó con nitrógeno (x 3) e hidrógeno (x 3), después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó a través de MeOH. El filtrado se concentró casi a sequedad y se añadió éter dietílico (10 ml), seguido de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se dejó reposar durante ~30 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (980 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,50-3,33 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,98-2,69 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,32 (dd, J 9,4, 4,7 Hz, 1H), 1,24 (dd, J 6,8, 4,8 Hz, 1H).

INTERMEDIO 1183-Azabicyclo[4,1,0]heptano-1,3-dicarboxilato de 1-etil 3-bencilo (*Racémico*)

20 La sal clorhidrato del *Intermedio 91* (1,6 g, 7,78 mmol) se suspendió en DCM (60 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió trietilamina (2,72 ml, 19,45 mmol). Se añadió 1-[[benciloxi]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona (1,94 g, 7,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con HCl 1 M (60 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (2,36 g, 82%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,45-7,33 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,08-3,88 (m, 2H), 3,50 (dt, J 12,2, 5,7 Hz, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,02 (dd, J 13,3, 6,3 Hz, 1H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,39 (dd, J 9,4, 4,5 Hz, 1H), 1,23 (t, J 6,7 Hz, 3H), 0,79-0,68 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,27 minutos.

INTERMEDIO 119Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de etilo (*Enantiómero A*)

35 El *Intermedio 118* (90% puro, 1,72 g, 5,10 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Lux Cellulose 4, 21,2 x 250 mm, 5 µm; eluyente de 80 % de heptano/20 % de isopropanol; caudal de 20 ml/minuto) y se aisló el primer enantiómero en eluirse (561 mg, 1,85 mmol). Este se disolvió en etanol (15 ml) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 98 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de metanol. El filtrado se concentró a ~10 ml de volumen, después se añadió ácido clorhídrico 2 M en éter (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo resultante se sometió a ultrasonidos en éter dietílico durante 1 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (255 mg, 67 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,11 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 4,08 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,97 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,10 (d, J 13,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, J 11,2, 5,2 Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,17 (ddt, J 12,2, 10,3, 6,1 Hz, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,41 (dd, J 9,6, 4,7 Hz, 1H), 1,29 (dd, J 7,2, 4,8 Hz, 1H), 1,19 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 120Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de etilo (*Enantiómero B*)

50 El *Intermedio 118* (90% puro, 1,72 g, 5,10 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Lux Cellulose 4, 21,2 x 250 mm, 5 µm; eluyente de 80 % de heptano/20 % de isopropanol; caudal de 20 ml/minuto) y se aisló el segundo enantiómero en eluirse (608 mg, 2,00 mmol). Este se disolvió en etanol (15 ml) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 106 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de metanol. El filtrado se concentró a ~10 ml de volumen, después se añadió HCl 2 M en éter (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo resultante se sometió a ultrasonidos en éter dietílico durante 1 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (316 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,90 (d, J 134,2 Hz, 2H), 4,08 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,98 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,10 (d, J 13,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, J 11,1, 5,2 Hz, 1H), 2,70 (td, J 12,9, 11,7, 4,5 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J 16,2, 11,2, 6,2 Hz, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,78 (c, J 7,4 Hz, 1H), 1,42 (dd, J 9,6, 4,7 Hz, 1H), 1,28 (dd, J 7,1, 4,9 Hz, 1H), 1,19 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 1212-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-il}acetato de metilo

- 5 El *Intermedio 29* (150 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de 2-(morfolin-3-il)acetato de metilo (125 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante un total de 3 h a 160 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se
- 10 purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (50 mg, 15 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,50 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,07-6,75 (m, 2H), 5,04 (d, J 5,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J 13,7 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,96 (dd, J 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J 11,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (dd, J 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,25 (td, J 13,1, 3,7 Hz, 1H), 2,88 (dd, J 15,0, 8,5 Hz, 1H), 2,64 (dd, J 15,0, 6,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

INTERMEDIO 1221-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]azepano-4-carboxilato de metilo

- 20 El *Intermedio 29* (85 % puro, 150 mg, 0,32 mmol), azepano-4-carboxilato de metilo (75 mg, 0,48 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (1 ml) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en irradiación de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
- 25 (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (130 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,10 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,92 (ddd, J 14,1, 6,1, 4,6 Hz, 1H), 3,82 (dt, J 13,8, 5,1 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (d, J 5,1 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (dc, J 14,2, 4,3 Hz, 1H), 1,90 (td, J 12,3, 10,2, 5,4 Hz, 2H), 1,79 (ddc, J 14,3, 10,1, 4,4 Hz, 1H), 1,68 (dc, J 11,1, 5,5 Hz, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H).

INTERMEDIO 1235-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-difluoropiridina

- 35 El *Intermedio 7* (250 mg, 0,68 mmol) y ácido (5,6-difluoropiridin-3-il)borónico (165 mg, 1,02 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2,5 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2M, 520 μ l) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (30 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 30 minutos a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml)
- 40 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido de color negro resultante se purificó por cromatografía en columna, usando 0-3 % de MeOH en DCM sobre un sílice Isolute de 50 g, para proporcionar el *compuesto del título* (170 mg) en forma de un sólido de color rosa. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 1H), 8,45 (ddd, J 11,1, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,48-7,12 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 402, TR 1,69 minutos.

INTERMEDIO 1241-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fluoropiridin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

- 50 El *Intermedio 123* (pureza del 86 %, 110 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (98 mg, 0,47 mmol) en piridina (4 ml) se calentaron en irradiación de microondas a 180 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadieron HCl 1 M (30 ml), acetato de etilo (50 ml) y salmuera (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. El lavado se lavó con salmuera se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó sucesivamente por cromatografía en columna, usando 0-4 % de MeOH en DCM y por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (41 mg) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,47-8,40 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,88 (dd, J 14,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,47-7,10 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,13 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,75 (dt, J 13,3, 4,2 Hz, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 6H).

INTERMEDIO 125

4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 El *Intermedio 29* (0,70 g, 1,46 mmol), ácido {1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}borónico (0,59 g, 2,62 mmol) y una solución 2 M de carbonato sódico en agua (5,59 ml) se combinaron en DME (27,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se desgasificaron concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (202 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 120 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., después se diluyó usando DCM (40 ml). La mezcla se lavó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó sucesivamente usando un sistema Biotage (cartucho de 50 g; eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) y un sistema Biotage (cartucho de 50 g; eluyente: 0-7 % de MeOH/DCM con el gradiente mantenido estable a 4 % de MeOH/DCM), para proporcionar el *compuesto del título* (1,13 g, 94 %) en forma de un aceite de color rosa. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 548, TR 1,82, 1,88 minutos.

INTERMEDIO 126

Clorhidrato de 5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidina

- 20 El *Intermedio 125* (80%, 1,13 g, 1,65 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,06 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió más HCl 4 M en 1,4 dioxano (5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante el fin de semana. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se trituró usando acetato de etilo, para proporcionar el *compuesto del título* (1,01 g, 94 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 448, TR 0,77 minutos.

INTERMEDIO 127

2-{4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}acetato de etilo

- 30 El *Intermedio 126* (75%, 1,01 g, 1,57 mmol) se agitó en DMF (30 ml) y se añadió carbonato potásico (0,65 g, 4,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a t.a. antes de la adición de 2-bromoacetato de etilo (0,17 ml, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 90 minutos. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml), las capas se agitaron y se separaron, después la capa orgánica se lavó adicionalmente usando agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando un sistema Biotage (cartucho de 50 g), con un eluyente de 0-8 % de MeOH/DCM sobre 18 volúmenes de columna, para proporcionar el *compuesto del título* (254 mg, 33 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,75 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,98-6,30 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,47 (d, J 3,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,89 (d, J 4,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 534, TR 1,39 minutos.

INTERMEDIO 128

2-{4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-1-il}acetato de etilo

- 50 El *Intermedio 127* (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), después se añadió paladio sobre carbono. La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno/hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 2 h. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno, después el catalizador se filtró y se lavó con etanol (70 ml). El filtrado se concentró al vacío. El aceite en bruto de color amarillo resultante se purificó usando un sistema Biotage (cartucho de 25 g), con un eluyente de 0-10 % de MeOH/DCM con el gradiente mantenido estable a 4 % de MeOH/DCM durante 3 volúmenes de columna, para proporcionar el *compuesto del título* (40 mg, 40 %) en forma de un aceite de color rosa. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,74 (s, 2H), 7,90 (d, J 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J 9,3, 0,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,08 (td, J 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,20 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,09 (d, J 11,4 Hz, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,07 (c, J 5,5 Hz, 4H), 1,28 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 129

terc-Butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano

- 65 Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (10 g, 118,9 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C, después se añadió 1*H*-imidazol (17,29 ml, 261,5 mmol), seguido de *terc*-butil(cloro)-dimetilsilano (21,5 g, 142,7 mmol). La mezcla se calentó a

temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con una solución acuosa al 5 % de LiCl (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-10 % de EtOAc en hexano, para proporcionar el *compuesto del título* (17,2 g, 73 %) en forma de un líquido incoloro y transparente. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 5,66 (s, 2H), 4,53 (tt, J 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J 15,2, 6,8 Hz, 2H), 2,27 (dd, J 15,3, 3,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

INTERMEDIO 130

10 3-[(terc-Butildimetilsilil)oxi]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente 1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)diazonio (6,07 ml, 48,4 mmol) en DCM (4 ml) mediante una bomba de jeringa durante 6 h a una solución agitada del *Intermedio 129* (8 g, 40,3 mmol) y acetato de rodio (II) (178,24 mg, 0,4 mmol) en DCM (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h, después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto de color pardo claro resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 5-30% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (7,15 g, 59 %) como forma de una mezcla de isómeros (*exo:endo* 2,5:1) en forma de un aceite incoloro y transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,12-4,03 (m, 2H), 2,13 (dd, J 13,0, 7,2 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J 13,2, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,51 (d, J 14,7 Hz, 1H), 1,28-1,19 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 9H), 0,04-0,03 (m, 6H).

INTERMEDIO 131

25 3-Hidroxibiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota TBAF (1 M, 68,13 ml) a una solución agitada del *Intermedio 130* (95 % puro, 10,2 g, 34,06 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido de color parduzco claro resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (9,4 g en bruto) en forma de un sólido de color rojizo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,15-4,05 (m, 2H), 2,26 (dd, J 13,1, 7,1 Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

INTERMEDIO 132

35 3-Oxobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 131* (60% puro, 9,4 g, 33,14 mmol) se disolvió en DCM (100 ml), después se añadió DMP (28,11 g, 0,07 mol) en forma de un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco pegajoso en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (3,15g, 56 %) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,66 (ddt, J 18,5, 3,9, 1,6 Hz, 2H), 2,31 (d, J 1,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J 1,7 Hz, 2H), 2,18 (td, J 3,4, 1,6 Hz, 2H), 1,31-1,23 (m, 4H).

INTERMEDIO 133

50 3-(Trifluorometanosulfoniloxi)biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 132* (3 g, 17,84 mmol) se disolvió en tolueno seco (60 ml), después se añadió DIPEA (12,5 ml, 71,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (12 ml, 71,35 mmol), la temperatura se elevó a 70 °C y la mezcla de reacción se enfrió usando un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con acetato de etilo (200 ml) y se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron (100 ml), después los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo (200 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron en heptano para proporcionar el *compuesto del título* (2,73 g, 51 %). δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 5,87 (d, J 1,9 Hz, 1H), 4,14 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,00 (dd, J 17,2, 6,2 Hz, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 3H).

INTERMEDIO 1343-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

5 El *Intermedio 133* (2,73 g, 9,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se desgasificó usando nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (3,46 g, 13,64 mmol), acetato potásico (2,68 g, 27,28 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0,15 g, 0,27 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (0,22 g, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (2,0 g, 59 %) que contenía una impureza de bis(pinacolato)diborano. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 6,66 (d, J 1,9 Hz, 1H), 4,11 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 16H).

INTERMEDIO 1353-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

20 El *Intermedio 134* (70%, 230 mg, 0,58 mmol) y el *Intermedio 29* (230 mg, 0,58 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (2 M, 0,87 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (67 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite de color negro resultante se purificó sucesivamente por cromatografía en columna, usando 0-10 % de metanol en diclorometano y HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (85 mg, 28 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. HPLC-EM Método B: MH+ m/z 517, TR 1,70 minutos.

INTERMEDIO 1362-Metilmorfolin-2,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo)

35 Se pusieron ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (500 mg, 2,16 mmol) y carbonato potásico (900 mg, 6,51 mmol) en un matraz de fondo redondo. El matraz se enjuagó con nitrógeno y se añadió DMF (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C mientras se agitaba y se añadió gota a gota yodometano (0,54 ml, 8,67 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (478 mg, 90 %). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 4,18 (dd, J 8,4, 3,4 Hz, 1H), 3,84 (dt, J 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,09 (ddd, J 13,2, 9,1, 3,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

INTERMEDIO 1372-Metilmorfolin-2,4-dicarboxilato de 2-metil 4-terc-butilo

50 Se añadió gota a gota diisopropilamina (0,35 ml, 2,48 mmol) a una solución 2,5 M de butillitio (1 ml) en THF (2 ml) a -74 °C. La mezcla se dejó calentar a t.a. mientras se agitaba durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo y se añadió gota a gota el *Intermedio 136* (478 mg, 1,95 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h, después se añadió gota a gota yodometano (0,15 ml, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota dipropan-2-ilazano de litio 2 M (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió gota a gota yodometano (0,05 ml, 0,8 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó en un cartucho de sílice de 25 g, eluyendo con un gradiente de 0-25% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (110 mg, 22 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 4,39 (d, J 13,2 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 6H), 2,99 (s, 1H), 2,85 (d, J 12,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (s, 3H).

INTERMEDIO 138Clorhidrato de 2-metilmorfolin-2-carboxilato de metilo

- 5 El *Intermedio 137* (110 mg, 0,42 mmol) se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml) y se dejó en agitación durante 18 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (83 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 4,01-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,21 (d, J 2,8 Hz, 1H), 3,08 (d, J 13,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H).

10 **INTERMEDIO 139**4-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilmorfolin-2-carboxilato de metilo

- 15 El *Intermedio 29* (85%, 130 mg, 0,28 mmol), el *Intermedio 138* (80 mg, 0,41 mmol) y una solución 1 M de carbonato potásico en agua (0,85 ml) se suspendieron en NMP (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas (2 x 1 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., se diluyó con DCM (20 ml) y se acidificó usando HCl 1 M (5 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (48 mg, 17 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,51 (d, J 2,1 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 6,93 (t, J 74,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J 13,3 Hz, 1H), 4,40 (d, 3H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,17 (dt, J 13,8, 7,5 Hz, 1H), 3,03 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

25 **INTERMEDIO 140**Clorhidrato de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato de etilo (*Racémico*)

- 30 Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,07 ml, 8 mmol) se añadió a una solución de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3,6-dicarboxilato de 6-etil 3-(terc-butilo) (1 g, 4 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadieron más etanol (10 ml) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,14 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó al vacío. Se preparó un segundo lote de reacción por lo que se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,4 ml, 40 mmol) a una solución de 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3,6-dicarboxilato de 6-etil 3-(terc-butilo) (1 g, 4 mmol) en etanol (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Los lotes se combinaron, después se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (3,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 9,07 (d, J 37,9 Hz, 2H), 4,05 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,08 (d, J 13,1 Hz, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,61 (dt, J 13,7, 6,5 Hz, 1H), 2,00-1,81 (m, 1H), 1,71 (c, J 7,0 Hz, 1H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,18 (c, J 7,1, 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 1414-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

- 45 El *Intermedio 30* (470 mg, 1,17 mmol), el *Intermedio 56* (375 mg, 1,41 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato dipotásico (1,76 ml) se añadieron a 1,4-dioxano (4 ml) en un tubo para microondas. La mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió catalizador de Bedford (126 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 30 minutos a 150 °C, después se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó en un sistema Biotage usando un cartucho SNAP de 100 g (cargado con DCM, eluyente: 95 % de EtOAc/heptano a 100 % de EtOAc) para proporcionar el *compuesto del título* (262 mg, 40 %) en forma de un sólido blanquecino. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 504, TR 1,09 minutos.

INTERMEDIO 1421-[(1*R*)-1-Feniletil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrolo-3-carboxilato de metilo

- 60 A una solución agitada de (1*R*)-*N*-(metoximetil)-1-fenil-*N*-[(trimetilsilil)-metil]etanamina (55,83 ml, 205,62 mmol) y prop-2-inoato de metilo (22,5 ml, 252,9 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (800 μ l, 10,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 minutos, después el baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-70% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (26,5 g, 56%) en

forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,41-7,29 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 4H), 1,40 (d, J 6,6 Hz, 3H). HPLC-EM Método F: MH+ m/z 232, TR 1,62 minutos.

5 **INTERMEDIO 143**

3-[(1R)-1-Feniletil]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo

10 A una suspensión agitada de terc-butoxido potásico (12,86 g, 114,57 mmol) en DMSO anhidro (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un baño de agua fría (~5 °C) se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (26,72 g, 120,3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se calentó a 40 °C. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C con un baño de agua fría, después se añadió en porciones una solución del *Intermedio 142* (13,25 g, 57,30 mmol) en DMSO (40 ml). La mezcla se agitó durante 1 minuto, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en agua (120 ml) y acetato de etilo (120 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-30 % de EtOAc en heptano. El procedimiento se repitió a la misma escala de antes y los productos purificados se combinaron, para proporcionar el *compuesto del título* (11,9 g, 42 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC-EM Método F: MH+ m/z 246, TR 1,77 minutos.

20 **INTERMEDIO 144**

Clorhidrato de 3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo (*Enantiómero A*)

25 El *Intermedio 143* (5 g, 20 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Chiracel OJ, 20 x 250 mm, 5 μ m; eluyente de 100 % de acetonitrilo; caudal de 20 ml/minuto) y se aisló el segundo diastereómero en eluirse (1,87 g, 7,62 mmol). Este se disolvió en metanol (55 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se añadió paladio sobre carbono (10 %, 195 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de metanol. El filtrado se concentró mediante evaporación. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 30 4 M en éter dietílico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (1,21 g, 93 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,83 (dd, J 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,44 (d, J 11,7 Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,17 (t, J 5,9 Hz, 1H).

35 **INTERMEDIO 145**

3-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluoropiridina

40 Una mezcla del *Intermedio 7* (100 mg, 0,27 mmol), 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (105 mg, 0,41 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,2 ml) en acetonitrilo (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropalladio diclorometano (11 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se combinó y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos 45 combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó por FCC, usando un cartucho KP-NH (Biotage®) y eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptano. Después, el material se trituró con diclorometano/heptano para proporcionar el *compuesto del título* (0,14 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,18 (dd, J 2,2, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,67 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 418, TR 1,11 minutos.

INTERMEDIO 146

1-[3-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

60 Una mezcla del *Intermedio 145* (97 % puro, 50 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (48 mg, 0,23 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante un total de 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando un cartucho KP-NH (Biotage®) y eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 100 % de EtOAc. Después, el material se trituró con MeCN/agua y se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (56 mg, 32 %) en forma de un aceite de color naranja. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,55-8,44 (m, 2H), 8,12 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J 1,1 Hz, 2H), 7,46-7,05 (m, 4H), 7,05-6,93 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,13 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (d, J 14,0 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J 13,4, 10,2, 3,5 Hz, 2H), 1,27-1,11 (m, 6H). HPLC-EM 65 Método A: MH+ m/z 569, TR 4,15 minutos.

INTERMEDIO 147**3-Metil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo**

- 5 Se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio en THF/etilbenceno (1 M, 117,5 ml) a una solución agitada de 4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (20 g, 0,12 mol) en THF (100 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yodometano (7,32 ml, 0,12 mol), después la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre
- 10 sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por FCC, eluyendo con 20-70 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el *compuesto del título* (3,3 g, 15 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,82 (tt, J 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,59 (c, J 13,0 Hz, 1H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J 6,5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 148**5-Metil-4-(trifluorometanosulfonilo)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo**

- 20 Se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio en THF/etilbenceno (1 M, 18,64 ml) a una solución agitada del *Intermedio 147* (3,27 g, 17,75 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)-sulfonil]metanosulfonamida (6,66 g, 18,64 mmol) en THF (25 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (100 ml), se extrajo en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (2 x 50 ml), cloruro de amonio saturado
- 25 (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (5,3g, 90 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,79-5,66 (m, 1H), 4,16 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,75-2,54 (m, 2H), 2,52-2,34 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J 6,9 Hz, 3H).

30

INTERMEDIO 149**5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo**

- 35 El *Intermedio 148* (95% puro, 5,3 g, 15,92 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,06 g, 23,88 mmol) y acetato potásico (4,69 g, 47,76 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (80 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0,26 g, 0,48 mmol), seguido de complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaldio diclorometano (0,39 g, 0,48 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con
- 40 agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (3,4 g, 69 %) en forma de un aceite pegajoso e incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 6,52-6,45 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,26 (d, J 5,5 Hz, 16H), 1,10 (d, J 7,0 Hz, 3H).

45

INTERMEDIO 150**4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-5-metilciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo**

50

- El *Intermedio 29* (430 mg, 0,86 mmol), El *Intermedio 149* (73% puro, 395 mg, 1,03 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,72 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paldio(0) (64 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 2-10 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (120 mg, 20 %) en forma de un aceite de color parduzco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,76 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,64 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 4H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,58 (ddd, J 13,1, 12,1, 10,3 Hz, 1H), 1,29 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,11 (d, J 6,8 Hz, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 533,5, TR 1,77 minutos.
- 60

INTERMEDIO 151

4-{5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il}-3-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (isómero desconocido)

- 5 A una solución en agitación del *Intermedio 150* (50 mg, 0,09 mmol) en etanol (5 ml), desgasificada y purgada con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de metanol. El filtrado se concentró mediante evaporación. El aceite pálido resultante se purificó por HPLC preparativa (Método D) y se aisló el segundo pico de elusión, para proporcionar el *compuesto del título* (13 mg, 26 %) en forma de un aceite pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,74 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J 6,6 Hz, 1H), 6,65 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,30 (c, J 4,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (tt, J 11,1, 3,8 Hz, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,86 (ddd, J 13,4, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 1,74 (ddd, J 16,9, 8,7, 4,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,86 (d, J 7,0 Hz, 3H). HPLC-EM Método E: MH⁺ m/z 535, TR 5,32 minutos.

INTERMEDIO 152

- 20 2-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidina

- El *Intermedio 68* (5,5 g, 14,28 mmol) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (6,85 g, 28,48 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (180 ml) y DMSO (50 ml). Se añadió carbonato sódico en agua (2M, 21 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 45 minutos. Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (505 mg, 0,72 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (410 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC, usando un cartucho KP-NH (Biotage®) y eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (3,52 g, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH⁺ m/z 419, TR 1,03 minutos.

INTERMEDIO 153

- 35 4-{[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]metil}ciclohexano-1-carboxilato de etilo

- Se agitó 4-metilidenociclohexanecarboxilato de etilo (50 mg, 0,3 mmol) con 9-borabicyclo[3,3,1]nonano 0,5 M en THF (0,89 ml), que se añadió lentamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió *Intermedio 29* (203 mg, 0,51 mmol) en DMF (3 ml), seguido de complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaldio diclorometano (24 mg, 0,03 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, después se calentó a 60 °C durante 1,5 h. Se añadió más complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaldio diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a agua fría y se añadió una solución acuosa 0,5 M de NaOH (0,5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó dos veces mediante FCC, eluyendo con 0-30% de MeOH en DCM. El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (11,4 mg, 7 %) en forma de un aceite de color pardo. HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 535, TR 1,72 minutos.

INTERMEDIO 154

- 55 Trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilo

- Se añadió gota a gota hexametildisilazanuro de litio en THF/etilbenceno (1 M, 6,75 ml) a una solución agitada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (1 g, 6,41 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (2,4 g, 6,75 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico, se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (50 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (2,3 g, rendimiento del 87 % a una pureza del 70 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,53 (t, J 4,1 Hz, 1H), 3,91-3,80 (m, 4H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,78 (t, J 6,6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 1551,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-eno-8-carboxilato de metilo

- 5 Se añadió diacetato de paladio (125 mg, 0,555 mmol, 10 %mol) a una mezcla del *Intermedio 154* (1,6 g, 5,55 mmol), trifenilfosfina (291 mg, 1,11 mmol, 20 %mol), trietilamina (1,53 ml, 11,04 mmol) y MeOH (20 ml, 624 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se puso en una atmósfera de monóxido de carbono a una presión de 0,5 MPa (5 bar) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El aceite de color pardo resultante (1,85 g) se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua (6 veces), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (900 mg, 82 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,79 (tt, J 3,8, 1,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,45 (ct, J 6,5, 2,3 Hz, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 1,72 (t, J 6,6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 1561,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilmetanol

- 15 A una solución 1,2 M de DIBAL en tolueno (10,64 ml) en DCM (10 ml) a -78 °C se añadió el *Intermedio 155* (1,1 g, 5,55 mmol) en DCM (10 ml) durante 2 minutos. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) y se diluyó con una solución acuosa 10 % p/v de NaOH (30 ml). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 30 minutos las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (840 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo-naranja, que se usó sin purificación adicional. 5,44 (tt, J 3,5, 1,5 Hz, 1H), 4,65 (t, J 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,78 (d, J 3,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,06 (t, J 5,8 Hz, 2H), 1,65 (t, J 6,6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 157Espiro[biciclo[4,1,0]heptano-3,2'-[1,3]dioxolano]-6-ilmetanol

- 30 Se añadió dietilcinc en tolueno (1,1 M, 17,76 ml) a DCM (20 ml) en una corriente de nitrógeno a 0 °C. Se añadió diiodometano (1,57 ml, 19,54 mmol) en DCM (10 ml) y se continuó agitando a 0 °C durante 30 minutos. El *Intermedio 156* (95% puro, 1,75 g, 9,77 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos, después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió DCM (50 ml), junto con HCl 1 N (50 ml) y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, para proporcionar el *compuesto del título* (1,57 g, rendimiento del 79% a una pureza del 90%) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 4,40 (t, J 5,8 Hz, 1H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,11 (dd, J 10,9, 5,8 Hz, 1H), 1,92 (tdd, J 9,8, 4,9, 2,7 Hz, 2H), 1,74 (dt, J 13,5, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J 14,3 Hz, 1H), 1,41 (dtd, J 11,7, 5,8, 1,8 Hz, 1H), 1,30 (ddd, J 13,3, 10,0, 5,2 Hz, 1H), 0,82-0,76 (m, 1H), 0,48 (dd, J 9,0, 4,0 Hz, 1H), 0,29 (t, J 4,7 Hz, 1H).

INTERMEDIO 1584-Oxobiciclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de metilo

- 45 El *Intermedio 157* (90% puro, 1,57 g, 7,67 mmol) se suspendió en agua (100 ml), después se añadieron KMnO₄ (4,61 g, 29,14 mmol) y una solución acuosa 2 M de KOH (14,6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La solución caliente se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con agua. El filtrado se acidificó a pH 2 con HCl 1 N, se extrajo en EtOAc (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite de color naranja resultante (0,84 g) se disolvió en DCM (28 ml) y MeOH (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió (diazometil)(trimetil)silano en éter dietílico (2 M, 4,22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió ácido acético a la mezcla de reacción hasta que desapareció el color amarillo, después la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió gota a gota HCl concentrado (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h antes de retirarse el disolvente al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa 2 M de KOH (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (423 mg, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo. 3,61 (s, 3H), 2,71 (dd, J 18,1, 5,5 Hz, 1H), 2,50 (p, J 1,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J 18,1, 3,1 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,01 (dt, J 14,0, 5,8 Hz, 1H), 1,68 (dtd, J 9,0, 5,8, 3,2 Hz, 1H), 1,31 (dd, J 9,2, 5,0 Hz, 1H), 1,15-1,10 (m, 1H).

INTERMEDIO 1594-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo[4,1,0]hepteno-1-carboxilato de metilo

- 5 Se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio en THF/etilbenceno (1 M, 2,52 ml) a una solución agitada del *Intermedio 158* (423 mg, 2,52 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. Se continuó agitando a esta temperatura durante 1 h, después se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (943 mg, 2,64 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y se continuó agitando durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (2 x 25 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,27 g, rendimiento del 100 % a una pureza del 60 %) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 6,25 (dd, *J* 6,2, 2,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 3H), 2,14 (ddd, *J* 13,5, 11,3, 7,1 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* 9,0, 5,9 Hz, 1H), 1,52 (dd, *J* 9,0, 4,5 Hz, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).

INTERMEDIO 160

- 20 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[4,1,0]hepteno-1-carboxilato de metilo (regioisómero desconocido)

- En un matraz se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,71 g, 2,79 mmol), acetato potásico (0,75 g, 7,61 mmol), bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio (42 mg, 0,076 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (56 mg, 0,076 mmol) y los contenidos se enjuagaron con nitrógeno. Se añadió una solución del *Intermedio 159* (60 % puro, 1,27 g, 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. Los sólidos se lavaron con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (270 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 6,74 (dd, *J* 5,5, 2,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,40 (dd, *J* 9,2, 4,1 Hz, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,18 (d, *J* 2,0 Hz, 12H).

INTERMEDIO 161

- 35 4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]hepteno-1-carboxilato de metilo (regioisómero desconocido)

- Una mezcla del *Intermedio 152* (97 % puro, 315 mg, 0,73 mmol), El *Intermedio 160* (99% puro, 205 mg, 0,73 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,1 ml) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (84 mg, 0,073 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, después los sólidos se lavaron con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano. El aceite de color amarillo resultante se purificó adicionalmente por FCC, eluyendo con 80-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (155 mg, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo-naranja. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,91 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 2H), 8,54 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* 6,0, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 11,4 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 4H), 7,04 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,65 (d, *J* 2,6 Hz, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,28 (s, 4H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,93 (td, *J* 13,2, 5,8 Hz, 1H), 1,57 (dd, *J* 9,2, 4,1 Hz, 1H), 1,49 (t, *J* 4,7 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 535, TR 2,67 minutos.

INTERMEDIO 162

- 50 4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de metilo

- El *Intermedio 161* (95% puro, 26 mg, 0,05 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y el recipiente de reacción se purgó y se evacuó tres veces con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 50 % de humedad, 15 mg, 0,01 mmol) y el recipiente de reacción se purgó y se evacuó tres veces con gas de nitrógeno, después se purgó y se evacuó tres veces con gas de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. El recipiente se evacuó y se purgó con gas de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, después los sólidos se lavaron con MeOH (50 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (13 mg, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 537, TR 2,54-2,55 minutos.

INTERMEDIO 163

6-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de metilo

5 Una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (176 mg, 0,79 mmol) y *tert*-butóxido potásico (85 mg, 0,75 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 50 °C durante 45 minutos. Se añadió una solución de 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo (preparado de una manera análoga a la descrita para el *Ejemplo* 39, 100 mg, 0,2 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h, después a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (3 x 3 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron adicionalmente con DCM (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo en bruto resultante de color pardo se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH (3 x 1 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó. El aceite de color pardo pálido resultante se purificó por TLC preparativa, eluyendo con MeOH al 1 % en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (38,3 mg, 37%) en forma de un sólido blanquecino. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 519, TR 1,80 minutos.

INTERMEDIO 164

20 2-Bromo-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazina

Una mezcla del *Intermedio* 31 (70% puro, 50 mg, 0,10 mmol), 2-bromo-5-yodo-pirazina (60 mg, 0,21 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,32 ml) en DMSO (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se combinó y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 25-100% de acetato de etilo en heptano, después se purificó por trituración con diclorometano/heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (214 mg, 44 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,75 (c, *J* 9,8 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* 73,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 535, TR 445/447 minutos.

INTERMEDIO 165

35 4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

Una mezcla del *Intermedio* 164 (50 mg, 0,10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo (preparado de una manera análoga al *Intermedio* 56, 40 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,15 ml) en 1,4-dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo en bruto resultante se purificó por FCC, eluyendo con 25-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 1-10 % de metanol en acetato de etilo, para proporcionar el *compuesto del título* (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,15 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* 9,4, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,47-7,10 (m, 4H), 7,04 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,69 (dd, *J* 16,5, 3,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (dd, *J* 18,0, 9,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H).

INTERMEDIOS 166 y 167

55 (1*R**,4*R**)-4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de metilo (isómero *trans*) y (1*S**,4*S**)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de metilo (isómero *cis*)

A una solución en agitación del *Intermedio* 165 (200 mg, 0,40 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y trietilamina (55 μ l, 0,4 mmol), desgasificada y purgada con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 42 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que se completó la reducción. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de 1:1 de acetato de etilo/metanol. El filtrado se evaporó. El residuo de color naranja oscuro resultante se purificó por FCC, eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 1-20 % de metanol en acetato de etilo. Después, el material se purificó adicionalmente a pureza isomérica, usando SFC (columna Cellulose-3; eluyente 10 % de MeOH/90 % de CO₂), para proporcionar el *compuesto del título* como el isómero *trans* (25 mg, 12 %) y el isómero *cis* (74 mg, 36 %).

Intermedio 166 (isómero trans): δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J 73,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,82 (d, J 8,2 Hz, 1H), 2,42 (t, J 9,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J 10,5 Hz, 2H), 2,06 (d, J 10,4 Hz, 2H), 1,65 (c, J 12,2 Hz, 4H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 507, TR 1,73 minutos.

Intermedio 167 (isómero cis): δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,28 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,68 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,74 (d, J 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,87 (td, J 9,9, 8,8, 4,2 Hz, 4H), 1,71 (td, J 15,2, 14,4, 5,1 Hz, 2H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 507, TR 1,74 minutos.

INTERMEDIO 168

3-(Trifluorometanosulfonilo)ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

Se disolvió 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (1,5 g, 10,55 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (2,76 ml, 15,83 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,66 ml, 15,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se trató con más DIPEA (3 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,5 ml), después se agitó a 45 °C durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml) y salmuera (40 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante de color pardo oscuro se purificó por cromatografía (cartucho Biotage 100g SNAP), eluyendo con un gradiente constante de EtOAc: heptano de 0:1 a 1:9, para proporcionar el *compuesto del título* (2,89 g, 38 %) en forma de una mezcla de isómeros de doble enlace (proporción ~1:1) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,71 (c, J 2,1 Hz, 0,5H), 5,59 (p, J 2,3 Hz, 0,5H), 3,73 (d, J 5,7 Hz, 3H), 3,62 (ddc, J 8,7, 5,6, 2,6 Hz, 0,5H), 3,33-3,24 (m, 0,5H), 3,02-2,94 (m, 0,5H), 2,87-2,67 (m, 2H), 2,62 (dddd, J 14,1, 9,0, 4,1, 2,1 Hz, 0,5H), 2,38-2,26 (m, 1H).

INTERMEDIO 169

3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (833 mg, 3,28 mmol), el *Intermedio 168* (1,20 g, 4,38 mmol), acetato potásico (0,43 g, 4,38 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (24 mg, 0,04 mmol) y 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con diclorometano (36 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, después se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (20 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho Biotage SNAP 100g), eluyendo con heptano:acetato de etilo de 1:0 a 1:1, para proporcionar el *compuesto del título* (223 mg, 40 %) en forma de una mezcla de isómeros de doble enlace (proporción ~1:1) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 6,44 (tt, J 5,3, 2,7 Hz, 1H), 3,78-3,59 (m, 3,5H), 3,23-3,07 (m, 0,5H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,68-2,42 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,29 (d, J 3,5 Hz, 12H).

INTERMEDIO 170

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

El *Intermedio 29* (90%, 262 mg, 0,59 mmol) y el *Intermedio 169* (178 mg, 0,71 mmol) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente con una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,18 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (34 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. Se añadió más *Intermedio 168* (50 mg), después la mezcla de reacción se desgasificó durante 20 minutos y se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (15 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con heptano: acetato de etilo de 3:7 a 0:1) para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 53 %) en forma de una mezcla de isómeros de doble enlace (proporción ~1:1) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,75 (d, J 9,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,94 (dc, J 18,6, 2,3 Hz, 1H), 6,91-6,46 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,84 (ddd, J 11,5, 5,8, 2,5 Hz, 0,54H), 3,72 (d, J 1,6 Hz, 3H), 3,40-3,30 (m, 0,44H), 3,20 (dd, J 5,4, 2,7 Hz, 1H), 3,10-2,83 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46-2,32 (m, 1H).

INTERMEDIO 171

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

El *Intermedio 170* (96%, 160 mg, 0,31 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se añadió a paladio sobre carbono (10 %, 35 mg, 0,03 mmol), después se desgasificó con nitrógeno y se dejó en agitación en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, que se lavó con etanol (150 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-6 % de metanol en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (43 mg, 27 %) en forma de un aceite de color rojo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,66 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,41 (td, J 8,1, 2,5 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 4H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 493, TR 1,72 minutos.

INTERMEDIO 172

2-Metil-4-oxociclohexano-1-carboxilato

Se disolvió 2-metil-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo (5 g, 27,44 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 1,46 g, 1,37 mmol). La suspensión se desgasificó usando vacío/ N_2/H_2 y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 10-50 % de acetato de etilo en heptano), para proporcionar el *compuesto del título* (4,19 g, 80 %) como una mezcla de isómeros *cis:trans* 93:7 en forma de un líquido incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,18 (cd, J 7,1, 4,4 Hz, 2H), 2,84 (dt, J 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,31 (ddd, J 14,6, 8,5, 6,2 Hz, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,28 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, J 6,8 Hz, 3H).

INTERMEDIO 173

6-Metil-4-(trifluorometanosulfonilo)ciclohexeno-1-carboxilato de etilo

El *Intermedio 172* (3,2 g, 17,37 mmol) y DIPEA (12,1 ml, 69,48 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml) y se calentaron a 45 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico en diclorometano (1 M, 70 ml) durante 10 minutos y la mezcla se calentó durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido de color pardo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 20-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (4,8 g, 74 %) como una mezcla de isómeros de doble enlace (1,2:1) en forma de un sólido de color rojizo claro. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 5,75 (d, J 5,4 Hz, 1H), 4,17 (cd, J 7,2, 2,2 Hz, 2H), 2,89-2,55 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 2H), 2,23-1,81 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 0,98 (dd, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 317, TR 2,44 minutos.

INTERMEDIO 174

6-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexeno-1-carboxilato de etilo

El *Intermedio 173* (85%, 2 g, 5,37 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,05 g, 8,06 mmol) y acetato potásico (1,58 g, 16,12 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió 1,1'-bis(difenilfosfanil)-ferroceno (89 mg, 0,16 mmol), seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con diclorometano (132 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre Biotage, eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (proporción 9:1 de *cis:trans*, mezcla 1,2:1 de isómeros de doble enlace) (725 mg, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 6,59-6,35 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 2H), 2,73-2,54 (m, 1H), 2,46-2,19 (m, 3H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,90-1,56 (m, 1H), 1,26 (d, J 2,9 Hz, 15H), 0,90 (dd, J 23,8, 7,0 Hz, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 295, TR 2,48 minutos.

INTERMEDIO 175

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilciclohexeno-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Intermedio 152* (95 %, 600 mg, 1,36 mmol), el *Intermedio 174* (506 mg, 1,63 mmol) y una solución

acuosa 2 M de carbonato sódico (2,04 ml) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (79 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), después se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna, eluyendo con 70-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (541 mg, 72 %) como una mezcla de isómeros de doble enlace (1:1) en forma de un aceite pegajoso de color rosa claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,78-8,57 (m, 2H), 7,80 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,55-7,39 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,12 (c, J 7,1 Hz, 1H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 3H), 1,03 (dd, J 36,2, 7,0 Hz, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 551, TR 5,39 minutos.

INTERMEDIO 176

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

El *Intermedio 47* (50 mg, 0,12 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo (38 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,19 ml) se añadieron a 1,4-dioxano (1 ml) en un tubo para microondas y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió catalizador de Bedford (13 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 150 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color negro resultante se purificó por cromatografía en un sistema Biotage, usando un cartucho SNAP de 10 g (eluyente de 80 % de acetato de etilo en heptano a 100 % de EtOAc), para proporcionar el *compuesto del título* (110 mg, 41 %) en forma de un aceite de color negro. HPLC-EM Método B: MH+ m/z 519, TR 1,68 minutos.

INTERMEDIO 177

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de metilo

El *Intermedio 176* (76%, 110 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (3 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadió paladio (10 % sobre carbono, 18 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno (3 veces) antes de reemplazar el nitrógeno por gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se concentró a ~3 ml al vacío. Se añadieron más trietilamina (30 μ l) y paladio sobre carbono recién preparado (10 %, 17,67 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (2 ml). El filtrado orgánico se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color naranja resultante se purificó, usando el sistema Biotage en un cartucho SNAP de 10 g (eluyente: de 25 a 100 % de EtOAc en heptano), para proporcionar el *compuesto del título* (45 mg, 53 %) en forma de un aceite transparente (mezcla 69:31 de isómeros *cis* y *trans*). HPLC-EM Método B: MH+ m/z 521, TR 1,75 minutos.

INTERMEDIO 178

2-[4-(Trifluorometanosulfonilo)ciclohex-3-en-1-il]acetato de metilo

Se disolvió (4-oxociclohexil)acetato de metilo (900 mg, 5,29 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (2,7 ml 15,5 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 ml, 16,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (0-25 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (682 mg, 48 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,76-5,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,48-2,25 (m, 5H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,92 (dtd, J 14,4, 6,1, 3,3 Hz, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H).

INTERMEDIO 179

2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]acetato de metilo

El *Intermedio 178* (680 mg, 2,25 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (855 mg, 3,37 mmol), acetato potásico (660 mg, 6,72 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfani)ferroceno (65 mg, 0,12 mmol) se cargaron en un tubo

con 1,4-dioxano anhidro (5 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (90 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (de 0 a 100 % de DCM en heptano, seguido de 0 a 2 % de metanol en DCM), para proporcionar el *compuesto del título* (259 mg, 29 %) en forma de un líquido viscoso de color pardo claro. 6,46 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 4H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 12H).

INTERMEDIO 180

2-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexil}acetato de metilo

El *Intermedio 152* (250 mg, 0,6 mmol) y el *Intermedio 179* (66 %, 253 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,90 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h en irradiación de microondas. Se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h más en irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml), después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color amarillo brillante resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (de 0 a 10 % de metanol en DCM) para proporcionar un sólido de color amarillo (300 mg), que se disolvió en acetato de etilo (3 ml). Se añadió trietilamina (60 µl, 0,43 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 40 mg, 0,04 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite, que se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (81 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,80 (d, J 9,2 Hz, 2H), 8,30 (t, J 6,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,89 (td, J 74,0, 1,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (d, J 7,9 Hz, 3H), 3,06-2,79 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (d, J 7,5 Hz, 1H), 2,26 (d, J 6,7 Hz, 1H), 2,19-1,61 (m, 7H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,17 (c, J 12,7 Hz, 1H).

INTERMEDIO 181

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

El *Intermedio 152* (200 mg, 0,48 mmol) y el *Intermedio 169* (150 mg, 0,59 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,75 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (55 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml), después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de metanol en diclorometano). El material resultante (150 mg) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) se disolvieron en etanol (3 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se añadió a paladio sobre carbono (10 %, 35 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se dejó agitar en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, que se lavó con etanol (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (84 mg, 57 %) en forma de un aceite de color rojo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,79 (s, 2H), 8,29 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,89 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (dd, J 10,9, 5,7 Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 4H).

INTERMEDIO 182

5-Oxobicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de metilo

A una solución enfriada de diisopropilamina (7,72 ml, 54,62 mmol) en éter (40 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio 2,5 M (21,8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a -11 °C. Se añadió una solución de ciclohex-2-en-1-ona (5,04 ml, 52,01 mmol) en éter dietílico (60 ml) durante 45 minutos. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre -11 °C y -3 °C. La mezcla se agitó durante 25 minutos más antes de añadir gota a gota una solución de prop-2-enoato de metilo (4,68 ml, 52,01 mmol) en THF (40 ml) durante 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y se almacenó en un congelador durante una noche. La mezcla de reacción se

vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se formó un polímero pegajoso de color pardo y se retiró usando pinzas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con terc-butil metil éter (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage; 0-60 % de acetato de etilo en heptano) en 2 lotes, para proporcionar el *compuesto del título* (2,98 g, 31 %) como el isómero *trans* en forma de un líquido incoloro y transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 3,70 (s, 3H), 2,76 (ddt, J 10,6, 6,4, 1,8 Hz, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,22 (ddt, J 14,2, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J 19,1, 2,9, 1,8 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J 14,3, 11,0, 3,5 Hz, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H).

10 **INTERMEDIO 183**

5-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo [2,2,2]oct-5 -eno-2-carboxilato de metilo

El *Intermedio 182* (1 g, 5,49 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml), se añadió DIPEA (3,82 ml, 21,95 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,69 ml, 21,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), después se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (70 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (Biotage; 0-30 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (2,33 g, cuantitativo) como el isómero *trans* en forma de un líquido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,98 (dd, J 7,4, 2,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,79 (c, J 2,7 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J 10,0, 5,2, 2,3 Hz, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,88 (ddd, J 12,9, 10,0, 2,7 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 1H).

25 **INTERMEDIO 184**

5-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de metilo

El *Intermedio 183* (1 g, 3,18 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos con nitrógeno. Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,77 mmol), acetato potásico (1 g, 10,19 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (90 mg, 0,16 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con diclorometano (130 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml), después los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó dos veces mediante cromatografía en columna (Biotage, 0-30 % de acetato de etilo en heptano; después Biotage, 0-100 % de diclorometano en heptano). El material obtenido de este modo se añadió al *Intermedio 152* (240 mg, 0,57 mmol) en un vial para microondas. Se añadieron 1,4-dioxano seco (3 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (900 μ l). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 45 minutos en irradiación de microondas a 120 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (0-3 % de metanol en diclorometano). El residuo (204 mg) se filtró a través de carbón vegetal, eluyendo con acetato de etilo. La solución resultante se concentró y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (5 ml). Se añadieron trietilamina (51,32 μ l, 0,37 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 50 mg, 0,05 mmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno (3 veces) e hidrógeno (3 veces). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-2 % de metanol en diclorometano), para proporcionar el *compuesto del título* (139 mg, 75 %) en forma de un aceite de color rosa. HPLC-EM Método B: MH+ m/z 551, TR 1,80 minutos.

INTERMEDIOS 185 A 189 [eliminados]

INTERMEDIO 190

55 (1S,5S,6R)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 152* (190 mg, 0,45 mmol) y el *Intermedio 134* (75%, 185 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (2 M, 0,7 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos usando nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas durante 2,5 h a 120 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (120 mg, 45 %) en forma de un sólido oleoso de color rosa. HPLC-EM Método D: MH+ m/z 536, TR 2,65 minutos.

INTERMEDIO 191

4-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

El *Intermedio 68* (1,0 g, 2,60 mmol) y el *Intermedio 221* (1,16 g, 3,12 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 4 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (110 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice KP de 50 g, eluyendo con 60 a 100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (820 mg, 57 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,70 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,61 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,21-4,06 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (t, J 7,2 Hz, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 551, TR 1,23 minutos.

INTERMEDIO 192

Ácido 4-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilciclohex-3-eno-1-carboxílico

El *Intermedio 191* (275 mg, 0,5 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml), después se añadió una solución 2 M de hidróxido potásico en agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y el sólido que se formó se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* (200 mg, 77%) en forma de un sólido blanquecino. El filtrado se acidificó a pH 5 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y el sólido que se formó se recogió por filtración. Se obtuvo un cultivo adicional a partir del refiltrado del filtrado. Los dos cultivos se combinaron para proporcionar una cantidad adicional del *compuesto del título* (40 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,92 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,54 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,42-7,10 (m, 5H), 7,04 (d, J 6,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (dd, J 18,6, 3,1 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,20 (s, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 523, TR 1,08 minutos.

INTERMEDIO 193

Ciclohex-3-en-1-ol

Una solución de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano en tetrahidrofurano (0,5 M, 80 ml, 40 mmol) se añadió gota a gota a ciclohexa-1,4-dieno (3,2 g, 40 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (3 M, 12 ml), seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (30 %, 12 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h, después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano, después de 0 a 50 % de metanol en acetato de etilo, para proporcionar el *compuesto del título* (1,25 g, 32 %) en forma de un aceite transparente. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 5,82-5,45 (m, 1H), 4,03-3,74 (m, 1H), 2,60-0,71 (m, 8H).

INTERMEDIO 194

terc-Butil(ciclohex-3-en-1-ilo)dimetilsilano

A una solución del *Intermedio 193* (1,25 g, 12,74 mmol) e imidazol (1,75 g, 25,71 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1 M, 12,75 ml, 12,75 mmol) y la solución se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo éter dietílico (3 x 50 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 30% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (1,87 g, 69%) en forma de un aceite transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,58-5,45 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 2,26-1,85 (m, 2H), 1,82-1,14 (m, 5H), 0,89-0,74 (m, 9H), 0,06-0,11 (m, 6H).

INTERMEDIO 195

3-[(terc-Butildimetilsilil)oxi]bicyclo[4,1,0]heptano-7-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente 1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)diazenio (1,1 ml, 8,77 mmol) en diclorometano (2 ml) mediante una

bomba de jeringa durante 6 h a una solución agitada del *Intermedio 194* (1,55 g, 7,30 mmol) y acetato de rodio(II) (1:2) (33 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El aceite en bruto de color naranja se purificó por cromatografía, eluyendo con 5-30% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (1,23 g, 56%) en forma de un aceite transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,15-4,00 (m, 2H), 3,67-3,46 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 1H), 2,06-1,80 (m, 2H), 1,76 (dc, J 20,7, 7,7, 7,1 Hz, 1H), 1,68-1,38 (m, 4H), 1,35-1,17 (m, 3H), 1,11 (dtd, J 13,3, 10,2, 5,1 Hz, 1H), 0,92-0,76 (m, 9H), 0,01 (dc, J 4,5, 2,5 Hz, 6H).

INTERMEDIO 196

3-Hidroxibiciclo[4,1,0]heptano-7-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota TBAF (1 M en tetrahidrofurano, 8,1 ml, 8,1 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 195* (1,2 g, 4,02 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color parduzco claro se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (0,49 g, 66 %) en forma de un aceite transparente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,01 (cd, J 7,1, 0,9 Hz, 2H), 3,53 (dtd, J 11,1, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,31-2,06 (m, 1H), 1,95 (ddt, J 12,1, 9,5, 4,5 Hz, 1H), 1,90-1,68 (m, 1H), 1,66-1,25 (m, 6H), 1,24-1,11 (m, 4H).

INTERMEDIO 197

3-Oxobiciclo[4,1,0]heptano-7-carboxilato de etilo

El *Intermedio 196* (490 mg, 2,66 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,26 g, 5,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (400 mg, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,67 (t, J 4,1 Hz, 1H), 1,29 (t, J 7,2 Hz, 3H).

INTERMEDIO 198

3-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo[4,1,0]hepteno-7-carboxilato de etilo

El *Intermedio 197* (400 mg, 2,195 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml), después se añadió DIPEA (1,55 ml, 8,90 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico 1 M (8,8 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se calentó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 10 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (0,40 g, 56 %) como una mezcla de isómeros de doble enlace en forma de un aceite de color naranja. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5,86 (ddd, J 236,4, 5,6, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (cd, J 7,1, 3,1 Hz, 2H), 2,95-1,47 (m, 7H), 1,37-1,21 (m, 3H). HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 315, TR 1,53 minutos.

INTERMEDIO 199

3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[4,1,0]hepteno-7-carboxilato de etilo

El *Intermedio 198* (400 mg, 1,27 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1,3,2-dioxaborolano (485 mg, 1,91 mmol) y acetato potásico (375 mg, 3,82 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (21 mg, 38 μ mol), seguido de $PdCl_2(dppf)$ complejo con diclorometano (31 mg, 38 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h en un reactor de microondas. Se añadieron más 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno y $PdCl_2(dppf)$ complejo con diclorometano y la mezcla se calentó a 90 °C en un reactor de microondas durante un total de 7 h, después a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5 a 50 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (418 mg, rendimiento del 47 % a una pureza del 41 %) en forma de un sólido de

color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 6,87-6,23 (m, 1H), 4,22-3,95 (m, 2H), 2,62-1,40 (m, 7H), 1,18 (d, J 9,2 Hz, 15H). HPLC-EM Método C: MH+ m/z 293, TR 1,59 minutos.

INTERMEDIO 200

3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]hept-2-eno-7-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Intermedio 152* (95 %, 200 mg, 0,454 mmol), el *Intermedio 199* (355 mg, 0,499 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,69 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg, 5 %mol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), después se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (169 mg, 68 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,70 (dd, J 5,2, 1,5 Hz, 2H), 7,77 (dd, J 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,35 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 2H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,63 (td, J 73,6, 0,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,30-3,02 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,09 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,82 (ddc, J 19,4, 10,0, 3,4, 3,0 Hz, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,26 (td, J 7,1, 2,4 Hz, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 549, TR 3,67 minutos.

INTERMEDIO 201

3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-7-carboxilato de etilo

El *Intermedio 200* (145 mg, 0,243 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadieron paladio sobre carbono (10 %, 26 mg, 10 %mol) y trietilamina (34 μ l, 0,243 mmol). La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno/hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató varias veces como se ha descrito anteriormente hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar un aceite en bruto de color amarillo. Los residuos en bruto obtenidos de los lotes 1 y 2 se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa (método básico), para proporcionar el *compuesto del título* (12,4 mg, 8 %) en forma de un aceite de color rosa. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (dd, J 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 2H), 6,95-6,30 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,96-2,68 (m, 1H), 2,51 (s, 4H), 2,27-2,09 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,55 (t, J 4,4 Hz, 1H), 1,41 (td, J 12,9, 4,7 Hz, 1H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 202

2-Cloro-5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridina

El *Intermedio 68* (1 g, 2,6 mmol) y ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (368 mg, 2,34 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (3,9 ml). La mezcla se añadió en un tubo cerrado herméticamente y se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con diclorometano (106 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió más ácido (6-cloropiridin-3-il)-borónico (123 mg, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con diclorometano (106 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso de color negro resultante se purificó por cromatografía usando Biotage (cartucho SNAP de 100 g), eluyendo con 100 % de acetato de etilo, después se purificó adicionalmente mediante trituración en acetato de etilo (4 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (173 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. El sólido adicional en el filtrado se trituró con acetato de etilo (4 ml) y se filtró, para proporcionar una cantidad adicional del *compuesto del título* (145 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM Método B: MH+ m/z 417, TR 1,60 minutos.

INTERMEDIO 203

(1s,5s,6r)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 202* (350 mg, 0,84 mmol) y el *Intermedio 134* (75%, 372 mg, 1,00 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,3 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (484 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en irradiación de microondas durante 1,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (25 ml). El sólido presente en la fase orgánica se filtró y se descartó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al

vacío. El residuo de color naranja resultante se purificó en el sistema Biotage (usado cartucho SNAP de 100 g, eluyendo con 25 a 100 % de acetato de etilo en heptano), para proporcionar el *compuesto del título* (92 mg, 20 %) en forma de una goma de color amarillo. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 534, TR 1,76, 1,87 minutos.

5 **INTERMEDIO 204**

(1*R*,5*s*,6*r*)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

- 10 El *Intermedio 203* (192 mg, 0,17 mmol) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), después se añadieron trietilamina (30 µl, 0,21 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 183 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno, después se evacuó (3 veces), se cargó con hidrógeno y se evacuó (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (25 ml), después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (47 mg, 51 %) en forma de una goma de color naranja. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 536, TR 1,78 minutos.

INTERMEDIO 205

20 7-Bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-ona

- A una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (6 g, 60 mmol) y paraformaldehído en polvo (4,50 g, 150 mmol) en isopropanol (150 ml) a 65 °C se añadió gota a gota una solución de bencilamina (7,2 ml, 66 mmol) y ácido acético (3,77 ml, 66 mmol) en isopropanol (150 ml) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1,5 h. Al enfriarse, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (250 ml) y una solución 1 M de cloruro de hidrógeno (22,5 ml) y se extrajo con *terc*-butil metil éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se basificó a pH 13 con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage Isolera 4, SNAP 100 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* 6 g, 37 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,40-7,18 (m, 5H), 4,09 (d, *J* 10,9 Hz, 2H), 3,73 (dd, *J* 11,2, 2,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,97 (dd, *J* 11,1, 2,9 Hz, 2H), 2,89 (dd, *J* 11,1, 6,8 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H). HPLC-EM Método E: MH+ *m/z* 232, TR 4,10 minutos.

35 **INTERMEDIO 206**

7-Bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-9-carbonitrilo

- A una solución del *Intermedio 205* (85 %, 6 g, 22,05 mmol) y 1-[(isociano-metil)sulfonil]-4-metilbenceno (10,33 g, 52,92 mmol) en 1,2-dimetoxietano (73 ml) y etanol (2 ml) a 0 °C se añadió en porciones *terc*-butoxido potásico (5,94 g, 52,92 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después a 40 °C durante 1 h. Al enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage Isolera 4, SNAP 100 g), eluyendo con 0 a 10 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el *compuesto del título* (4,1 g 58 %) en forma de una goma de color naranja-pardo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,45-7,18 (m, 5H), 3,85 (d, *J* 12,1 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* 13,0 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* 11,8 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* 18,1 Hz, 2H), 2,86 (dd, *J* 26,6, 10,9 Hz, 2H), 2,54 (d, *J* 11,8 Hz, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,00 (s, 2H). HPLC-EM Método E: MH+ *m/z* 243, TR 4,25 minutos.

50 **INTERMEDIO 207**

7-Bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de metilo

- El *Intermedio 206* (75%, 4,1 g, 12,69 mmol) en una solución 12 N de cloruro de hidrógeno en agua (50 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío, después el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage Isolera 4, SNAP 100 g), eluyendo con 0 a 100% de metanol en diclorometano, para proporcionar el *compuesto del título* (1,67 g, 47 %) en forma de un aceite de color rojo-pardo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,46-7,10 (m, 5H), 4,15-3,77 (m, 2H), 3,73 (d, *J* 1,9 Hz, 3H), 3,69-3,49 (m, 3H), 3,48-3,34 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,56-2,09 (m, 5H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 276, TR 1,03 minutos.

65

INTERMEDIO 208Clorhidrato de 3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de metilo

- 5 El *Intermedio 207* (98 %, 1,3 g, 4,63 mmol) se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 500 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más paladio sobre carbono (10 %, 250 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron más paladio sobre carbono (10 %, 250 mg, 0,23 mmol) y cloruro de hidrógeno 1 M en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, que se lavó excesivamente con acetato de etilo (200 ml), seguido de diclorometano (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,03 g, 98 %) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,19 (d, J 11,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J 12,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, J 25,6, 2,6 Hz, 5H), 3,65 (d, J 12,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J 13,3 Hz, 1H), 3,42 (d, J 12,7 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,36 (d, J 13,3 Hz, 2H).

INTERMEDIO 209

- 20 7-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de metilo

- El *Intermedio 152* (95%, 200 mg, 0,45 mmol), el *Intermedio 208* (150 mg, 0,68 mmol) y una solución 1 M de carbonato potásico en agua (1,4 ml) se suspendieron en 1-metilpirrolidin-2-ona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0 a 10 % de metanol en diclorometano y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (210 mg, 82 %) en forma de una goma de color naranja. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,34 (d, J 5,3 Hz, 2H), 8,05 (d, J 5,1 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08-6,73 (m, 2H), 5,00 (d, J 13,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J 13,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (d, J 11,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J 11,6 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 5H), 3,47 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,24 (d, J 13,2 Hz, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (s, 2H).

INTERMEDIO 2102-Metil 5-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

- Se disolvió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxílico (2,0 g, 8,22 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonato potásico (1,7 g, 12,33 mmol), seguido de yodometano (620 μ l, 9,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. Se añadió más yoduro de metilo (256 μ l, 4,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (2,42 g, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 4,70 (dt, J 59,4, 6,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J 27,3, 19,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, J 19,0, 12,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,56-1,95 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

INTERMEDIO 2115-(Trifluorometanosulfonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo y 5-(trifluorometanosulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

- 55 A una solución agitada del *Intermedio 210* (1,05 g, 4,08 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-uro de litio 1 M en tetrahidrofurano (4,29 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes de la adición de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (1,53 g, 4,29 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (70 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (70 ml) y salmuera (70 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto de color amarillo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna (Biotage Isolera 4, cartucho 50 g), eluyendo con 0 % a 100 % de terc-butil metil éter en heptano para la primera columna y de 0 a 50 % de terc-butil metil éter en heptano para la segunda columna, para proporcionar el *compuesto del título* (597 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC-EM Método B: $[M-BOC]^+$ m/z 290, TR

2,25 minutos.

INTERMEDIO 212

- 5 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

El *Intermedio 211* (595 mg, 1,33 mmol), bis(pinacolato)diborano (508 mg, 2,00 mmol) y acetato potásico (393 mg, 4,00 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (12 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron 1,1'-bis(difenil-fosfanil)ferroceno (22 mg, 0,04 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (33 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage Isolera de 4,50 g), eluyendo con 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (296 mg, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. HPLC-EM Método B: [M-BOC]⁺ m/z 268, TR 2,24, 2,29 minutos.

INTERMEDIO 213

- 20 5-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo y 5-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

25 Una mezcla del *Intermedio 152* (280 mg, 0,70 mmol), el *Intermedio 212* (294 mg, 0,80 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,0 ml) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (38 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto resultante se purificó sucesivamente por cromatografía en columna (Biotage Isolera, cartucho de 25 g), eluyendo con 40 % a 100 % de acetato de etilo en heptano y por cromatografía preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (205 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 624, TR 1,92 minutos.

INTERMEDIO 214

- 40 5-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

A una solución en agitación del *Intermedio 213* (200 mg, 0,32 mmol) en acetato de etilo (5 ml), diclorometano (5 ml) y trietilamina (45 µl, 0,32 mmol), desgasificada y purgada con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 34 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de acetato de etilo. El filtrado se evaporó para dar un residuo pálido se purificó sucesivamente por cromatografía en columna (Biotage Isolera 4, cartucho de 25 g), eluyendo con 20 % a 100 % de acetato de etilo en heptanos y por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (52 mg, 26 %) en forma de un aceite cristalizante pálido (mezcla 55:45 de diastereoisómeros). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,71 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,76 (dd, J 7,0, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J 8,5 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 5,09-4,32 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,76 (d, J 4,9 Hz, 3H), 3,58-2,96 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (t, J 11,2 Hz, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,88 (ddd, J 13,9, 10,7, 5,4 Hz, 1H), 1,43 (d, J 50,8 Hz, 9H). HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 626, TR 1,74, 1,78 minutos.

INTERMEDIO 215

- 55 5-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-carboxilato de metilo

60 A una solución agitada del *Intermedio 214* (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de sílice SCX de 1 g y se eluyó con metanol, seguido de amoníaco 7 N en metanol, para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 59 %) en forma de un aceite cristalizante pálido (mezcla de diastereoisómeros). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,71 (dd, J 7,2, 1,3 Hz, 2H), 7,75 (dd, J 6,8, 5,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,62 (td, J 73,6, 4,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (d, J 7,2 Hz, 3H), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,27-2,90 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,13 (m, 2H), 1,96-1,61 (m, 2H). HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 526, TR 1,22 minutos.

INTERMEDIO 216 [eliminado]**MÉTODO GENERAL C****5 Formación de Ácidos Borónicos de Pirimidina Funcionalizada**

A una suspensión de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1,0 equiv.) en etanol se añade la amina adecuada (0,95 equiv.). Se añade trietilamina (2,5 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente o 80 °C hasta que se completa la reacción según TLC o CLEM. Si el producto precipita, el compuesto deseado se aísla por filtración. Para

10 productos solubles, la mezcla de reacción se concentra al vacío y la mezcla de producto en bruto se reparte entre un medio acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se separa y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto puede purificarse si se requiere por cromatografía en columna sobre gel de sílice o HPLC preparativa dirigida por masas.

INTERMEDIO 217Ácido 4-(5-boronopirimidin-2-il)-1,4-oxazepano-7-carboxílico

20 El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 1,4-oxazepano-7-carboxílico y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el *Método General C*.

INTERMEDIO 218Ácido (2R)-4-(5-boronopirimidin-2-il)morfolin-2-carboxílico

El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido (2R)-morfolin-2-carboxílico y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el *Método General C*.

INTERMEDIO 219Ácido [2-(7-oxo-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonan-3-il)pirimidin-5-il]borónico

35 El *compuesto del título* se preparó a partir de 3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonan-7-ona y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el *Método General C*.

INTERMEDIO 2204-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

40 El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 56* de acuerdo con el método indicado para el *Intermedio 221*.

INTERMEDIO 2211-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Una mezcla agitada de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enecarboxilato de etilo (preparado de una manera análoga al *Intermedio 273*; 70 g, 190 mmol, 80 %), 5-bromo-2-yodopirimidina (54,2 g, 190 mmol) y carbonato sódico (60,5 g, 571 mmol) en 1,2-dimetoxietano (750 ml) y agua (250 ml) se enjuagó con argón. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II) (4,66 g, 5,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C hasta que la reacción se completó según CLEM o TLC. La mezcla de reacción se inactivó en una solución acuosa de NaCl (~10 % en peso, 1000 ml) y EtOAc (200 ml) con agitación. Las capas se separaron y la

50 capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El alquitrán resultante de color pardo-negro (95 g) se trituró en éter diisopropílico/heptano (1:1, 400 ml) bajo un ligero calentamiento durante 1 h. El conjunto se filtró sobre Kieselguhr y se enjuagó con éter diisopropílico/heptano (1:1). Tras concentración al vacío, el residuo se trituró en heptano caliente (1 l) junto con carbón vegetal activado Norit®. El conjunto se filtró de nuevo sobre Kieselguhr y se concentró al vacío. El aceite resultante de color amarillo-naranja transparente (69 g), que se solidificó al reposar, se purificó por cromatografía en

60 columna de gravedad. El sólido de color blanco resultante (27 g, 83 mmol) se agitó con bis(pinacolato)diboro (21,08 g, 83 mmol) y acetato potásico (24,4 g, 249 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 300 ml) y se enjuagó con argón (3 ciclos de vacío-argón) durante 5 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocenopaladio(II) (2,034 g, 2,491 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ~40 °C y se filtró sobre un lecho de Kieselguhr, que se enjuagó con EtOAc (300 ml). El filtrado se concentró al vacío. El sólido de color

65 pardo oscuro resultante (51 g) se trituró en heptano/éter diisopropílico (1:1, 400 ml) a ~50 °C y se añadieron algunas cucharadas de carbón vegetal activado Norit®. Después de 30 minutos, los materiales insolubles se retiraron por

filtración sobre Kieselguhr. El residuo se enjuagó con heptano/éter diisopropílico (1:1, 500 ml) a ~50 °C. Más material insoluble (goma oscura y pegajosa) precipitó desde el filtrado. Se añadió carbón vegetal activado Norit® y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El residuo se filtró sobre un nuevo lecho de Kieselguhr y se enjuagó con heptano/éter diisopropílico caliente (1:1, 500 ml). La concentración del filtrado al vacío produjo el *compuesto del título* (38 g) en forma de un sólido de color beige.

MÉTODO GENERAL B

Desplazamientos de Pirimidina

La 2-cloropirimidina adecuada (por ejemplo, el *Intermedio 29* o el *Intermedio 152*; 1 equiv.), la amina adecuada (1 equiv.) y trietilamina (1 equiv.) se disuelven en etanol y se calientan a 80 °C hasta que la reacción se completa según análisis de TLC o CLEM. El etanol se retira al vacío y se añade agua. Dependiendo de la solubilidad, el producto se aísla por filtración o se extrae en acetato de etilo. Posteriormente, las soluciones de acetato de etilo se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo en bruto obtenido de este modo se purifica mediante una técnica adecuada, típicamente cromatografía en columna sobre gel de sílice o HPLC preparativa dirigida a masas.

INTERMEDIO 222

1-[5-Bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona

Se sintetizó partir de 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (1,14 g, 4,35 mmol) y 1,4-diazepan-5-ona (490 mg, 4,30 mmol) de acuerdo con el *Método General B*, dando el *compuesto del título* (1,20 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,79 (s, 1H), 7,71 (t, J 4,8 Hz, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). CL-EM (pH 3) MH+ m/z 339,0, TR 1,93 minutos. CL-EM (pH 10) MH+ m/z 339,0, TR 1,91 minutos.

INTERMEDIO 223

Ácido {2-[4-etoxicarbonil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

Una solución de 4-etilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1g, 3,89 mmol) en THF (5 ml) se agitó a -78 °C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tolueno, 5,8 ml, 29 mmol), después se agitó durante 1 h. Se añadió paraformaldehído (0,7370 g, 7,773 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h, dejando que la temperatura se elevara lentamente a ambiente. La mezcla de reacción se inactivó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El material resultante se disolvió y se agitó durante 1 h en TFA (10 ml), después se evaporó rotativamente a sequedad. El residuo en bruto (teórico 0,7 g, 3,891 mmol) se disolvió en etanol (12 ml), después se añadieron carbonato sódico (1,03 g, 9,72 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,68 g, 4,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La CL/EM mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró para dar el *compuesto del título* en bruto (1 g, 83 %) en forma de un sólido de color crema, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10) MH+ 310, TR 0,95 minutos.

INTERMEDIO 224

Ácido [2-(1-etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)pirimidin-5-il]borónico

El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 91* de acuerdo con el *Método General C*.

INTERMEDIO 225

Ácido {2-[4-etoxicarbonil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

Se añadió TFA (5 ml) a 4-(trifluorometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo (0,42 g, 1,29 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se evaporó rotatoriamente a sequedad y se dejó en una línea de alto vacío durante 1 h. El jarabe residual se disolvió en etanol (4 ml), se añadió carbonato sódico anhidro (0,35 g, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,23 g, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para dar el *compuesto del título* (0,4 g, 89 %) en forma de una espuma de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10) MH+ 348, TR 1,31 minutos.

INTERMEDIO 226Ácido [2-(4-etoxicarbonil-4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (2 g, 9,4491 mmol), ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1,5426 g, 9,4493 mmol) y decahidrato de carbonato sódico (2,53 g, 23,6 mmol) en etanol (15 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío para dar el *compuesto del título* (2,7 g, 97 %) en forma de una goma de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10) MH+ 298, TR 1,19 minutos.

INTERMEDIO 227Ácido {2-[4-metoxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 15 Se preparó una solución al 2 % de HCl en MeOH añadiendo cloruro de acetilo (1,1 ml) a MeOH (25 ml). A esta solución se añadió ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-metoxi-piperidin-4-carboxílico (1 g, 3,6637 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se dejó en una línea de vacío durante 30 minutos. El material obtenido de este modo se disolvió en etanol (8 ml) y se agitó con carbonato sódico (0,96 g, 9,1 mmol) durante 10 minutos, después se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)-borónico (0,57g, 3,61mmol) y la
20 mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los disolventes se retiraron al vacío para dar el *compuesto del título* (0,8 g, 71 %) en forma de una espuma de color blanco, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10) MH+ 296, TR 0,86 minutos.

INTERMEDIO 228Ácido {2-[4-etil-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 25 Se añadió TFA (8 ml) a una solución agitada de 4-metil-4-etilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,61 g, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se dejó en una línea de alto vacío durante 1 h. El material meloso obtenido de este modo se disolvió en etanol (8 ml), se añadió carbonato sódico anhidro (0,72 g, 6,79 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,37 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, después el disolvente se retiró al vacío y se añadió agua. La mezcla se decantó y se lavó de nuevo con agua, después la goma residual se criodesecó, para dar el
30 *compuesto del título* (0,4 g, 60 %) en forma de un sólido liofilizado de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10) MH+ 294, TR 1,15 minutos.

INTERMEDIO 229Ácido {2-[(1R,5S)-8-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

- 40 Se preparó a partir de clorhidrato de 3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo (0,57 g, 2,8 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,45 g, 2,8 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para proporcionar el *compuesto del título* (1 g) en forma de una goma de color blanquecino. CLEM (pH 3) MH+ 292, TR 0,79 minutos.

INTERMEDIO 230Ácido {2-[(1R,5S,8s)-8-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

- 50 Se suspendió ácido (1R,5S)-3-terc-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (9,0 g, 35,3 mmol) en una solución de HCl (2,25 M en MeOH) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., después se concentraron al vacío. Al sólido resultante de color blanco se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (5,58 g, 35,2 mmol) y la mezcla se suspendió en EtOH (130 ml). Se añadió trietilamina (9,90 ml, 70,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., después se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio del volumen, después se añadió más agua (100 ml). El precipitado sólido de color blanquecino resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (8,9 g, 86 %) en forma de un polvo de color blanquecino.
55 δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (2H, s), 8,02 (2H, s), 4,45 (2H, dd, J 13,1, 3,4 Hz), 3,62 (3H, s), 2,98 (2H, d a, J 12,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,59 (2H, s a), 1,66-1,63 (2H, m), 1,38-1,33 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ m/z 292, TR 0,97 minutos.

INTERMEDIO 231Ácido {2-[(1S,6R o 1R,6S)-6-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

- 65 Se preparó a partir del *Intermedio 116* (301 mg, 1,57 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (249 mg,

1,57 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (306 mg, 70 %) en forma de una espuma de color blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,29 (dd, 1H, J 9,1, 4,4 Hz), 0,75-0,82 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 278 (M+H)⁺, TR 0,79 minutos.

5

INTERMEDIO 232

Ácido {2-[(1*R*,5*R* o 1*S*,5*S*)-5-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il]pirimidin-5-il}borónico

10 Se preparó a partir del *Intermedio 144* (300 mg, 1,69 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (267 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (269 mg, 60 %). δ_H (DMSO- d_6) 8,60 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,78-3,96 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H, J 11,3, 4,4 Hz), 3,04-3,14 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 0,92 (t, 1H, J 5,0 Hz). CLEM (EN⁺) 264 (M+H)⁺, TR 0,49 minutos.

INTERMEDIO 233

Clorhidrato de 3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo (*Enantiómero B*)

20 El *Intermedio 143* (5 g, 20 mmol) se preparó usando HPLC preparativa quiral (columna Chiracel OJ, 20 x 250 mm, 5 μ m; eluyente de 100 % de acetonitrilo; caudal 20 ml/minuto) y se aisló el primer diastereómero en eluirse (1,87 g, 7,62 mmol). Este se disolvió en metanol (55 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se añadió paladio sobre carbono (10 %, 195 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con exceso de metanol. El filtrado se concentró mediante evaporación. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 4 M en éter dietílico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 3,83 (dd, J 11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,44 (d, J 11,7 Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,17 (t, J 5,9 Hz, 1H).

INTERMEDIO 234

Ácido {2-[(1*R*,6*S* o 1*S*,6*R*)-6-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il]pirimidin-5-il}borónico (*Enantiómero B*)

35 Se preparó a partir del *Intermedio 117* (299 mg, 1,56 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (250 mg, 1,58 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (232 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,53 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 4,16 (dd, 1H, J 13,9, 2,3 Hz), 3,79 (dd, 1H, J 13,8, 4,7 Hz), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25-3,36 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 2H), 1,23 (dd, 1H, J 9,2, 4,4 Hz), 0,71 (dd, 1H, J 6,2, 4,5 Hz). CLEM (EN⁺) 278 (M+H)⁺, TR 0,79 minutos.

INTERMEDIO 235

Ácido {2-[1*R*,6*S* o 1*S*,6*R*)-6-(etoxicarbonil)-4-azabicyclo[4,1,0]heptan-4-il]pirimidin-5-il}borónico (*Enantiómero B*)

45 Se preparó a partir del *Intermedio 120* (237 mg, 1,15 mmol) y ácido 2-cloropirimidin-5-il)borónico (152 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (241 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,07 (c, 2H, J 7,1 Hz), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 1,94-2,16 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,21-1,33 (m, 1H), 1,18 (t, 3H, J 7,1 Hz), 0,78-0,81 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 292 (M+H)⁺, TR 1,14 minutos.

INTERMEDIO 236

3-(Trifluorometilsulfonilo)ciclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo

55 A una solución agitada de 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,47 ml, 2,9 mmol) en THF (2,5 ml, 100 % masa) a -78 °C se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (3,10 ml, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, tiempo después del cual se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (1,10 g, 3,08 mmol) en THF (2,5 ml, 100 % masa) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (~10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las
60 capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH (2 x 30 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el *compuesto del título* (932 mg, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (DMSO- d_6) 5,89-5,95 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 2H), 1,51-1,97 (m, 4H), 1,12-1,24 (m, 3H).

65

INTERMEDIO 2373-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo

- 5 A una solución agitada del *Intermedio 236* (888 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,18 g, 4,63 mmol), acetato potásico (913 mg, 9,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (62 mg, 0,11 mmol) y aducto de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM (91 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 5-100 % de EtOAc en hexano y 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el *compuesto del título* (412 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 6,37-6,45 (m, 1H), 3,98-4,14 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 2H), 1,41-2,03 (m, 4H), 1,11-1,24 (m, 15H).

INTERMEDIO 238

- 15 3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo

- 20 A una solución agitada del *Intermedio 29* (480 mg, 1,20 mmol) y el *Intermedio 237* (400 mg, 1,43 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (2,40 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, después se añadió aducto de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM (51 mg, 0,062 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 25-100 % de EtOAc en hexano) para dar el *compuesto del título* (353 mg, 57 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (DMSO-d₆) 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,54-7,66 (s, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J 73,9 Hz), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 3H), 4,37-4,44 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 2,86-2,89 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 1H), 1,22 (t, 3H, J 7,1 Hz). CLEM (EN⁺) 519 (M+H)⁺, TR 2,51 minutos.

INTERMEDIO 2393-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo

- 35 A una solución agitada del *Intermedio 238* (350 mg, 0,68 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (16 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOH y MeOH, y se concentró al vacío, para dar el *compuesto del título* (300 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (EN⁺) 521 (M+H)⁺, TR 2,41, 2,46 minutos.

INTERMEDIO 240Ácido {2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}-borónico

- 45 El *compuesto del título* se sintetizó a partir de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-piperidin-4-carboxilato de metilo y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el *Método General C*.

INTERMEDIO 241

- 50 4-(terc-Butoxicarbonilamino)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

- 55 El *Intermedio 68* (0,50 g, 1,30 mmol) y el *Intermedio 240* (0,642 g, 1,69 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (30 ml). Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (45 mg, 0,039 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (6 ml, 12 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc, 50g, F_r 0,35) para dar el *compuesto del título* (720 mg, 86,6 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,50 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,52-6,90 (m, 6H), 4,33 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). CLEM (pH10): MH⁺ (641,8), TR 2,73 minutos.

INTERMEDIO 242

4-Amino-1-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

- 5 El *Intermedio 241* (250 mg, 0,390 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4,0 M (10 ml, 40 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h, después se concentraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en metanol/acetato de etilo y se concentró a sequedad, después se secó a alto vacío durante 30 minutos, para dar el *compuesto del título* (210 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,87 (s a, 3H, NH_3^+), 8,62 (d, 2H, J 2,2 Hz), 8,10 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,40-7,15 (m, 6H), 4,48 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H). CLEM (pH10): MH⁺ (541,8), TR 2,21 minutos.

INTERMEDIO 243

- 15 Ácido [2-(3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)pirimidin-5-il]borónico

Se preparó a partir de nortropan-3-ona (2,00 g, 16,0 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)-borónico (2,53 g, 16,0 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (1,90 g, 48 %) en forma de un aceite de color naranja pálido. δ_H (DMSO- d_6) 8,93 (s, 2H), 8,70 (s, 2H), 4,95-4,90 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H). CLEM (pH 3): MH⁺ (248,8), TR 0,87 minutos.

INTERMEDIO 244

- 25 2-(Bromometil)-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[4-(metil-sulfonil)fenil]imidazor[1,2-a]piridina

El *Ejemplo 226* (180 mg, 0,3778 mmol) se disolvió en tetrahidrafurano (3 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (solución al 10 % en THF, 38 μ l, 0,3966 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM y se lavó con agua, después se secó sobre NaSO₄, se filtró, se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna, para dar un sólido de color blanco parecido a espuma, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 539,6, TR 2,46 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 541,6, TR 2,35 minutos.

INTERMEDIO 245

- 35 6-Bromo-2-(clorometil)-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 54* (1,0 g, 2,5 mmol) se enfrió (baño de hielo) y se añadió cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se separó entre DCM y una solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, después se evaporó al vacío, para dar el *compuesto del título* (1,0 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (EN⁺) 421 (M+H)⁺, TR 2,5 minutos.

INTERMEDIO 246

- 45 3-{3-[(6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxil]fenil}oxazolidin-2-one

El *Intermedio 245* (300 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (148 mg, 1,07 mmol) y 3-(3-hidroxifenil)oxazolidin-2-ona (141 mg, 0,79 mmol) se agitaron juntos en DMF (5 ml) durante 2 h. Se añadió más carbonato potásico (148 mg, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 10 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el *compuesto del título* (100 mg, 24 %) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (d, 1H, J 6,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,22 (m, 6H), 7,07 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,93 (dd, 1H, J 7,7, 1,5 Hz), 6,75 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,42 (m, 4H), 4,01 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 564 (M+H)⁺, TR 2,50 minutos.

INTERMEDIO 247

4-Isopropilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-metil 1-terc-butilo

- 60 Una solución de 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,55 g, 2,26 mmol) y 2-yodopropano (0,32 ml, 3,2 mmol) en THF (2,5 ml) se agitó a -78 °C. Se añadió litio hexametildisilazano (3,2 ml, 3,2 mmol), después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y salmuera. Después el extracto de éter se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, para dar el *compuesto del título* (0,54 g, 84 %) en forma de un jarabe de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,86 (m, 2H), 3,68 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (m, 1H), 0,80 (d, J 6,9 Hz, 6H).

INTERMEDIO 248Ácido {2-[4-isopropil-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 5 Se añadió TFA (10 ml) a una solución agitada del *Intermedio 247* (0,54 g, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, después el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se secó al vacío durante 1 h. El jarabe residual se disolvió en etanol (10 ml), después se añadieron carbonato sódico (0,5 g, 4,72 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,37 g, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite y se concentró a sequedad, para dar el *compuesto del título* en forma de una espuma, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10): MH⁺ 308, TR 1,23 minutos.

INTERMEDIO 2494-Hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo

- 15 Se añadió sal clorhidrato del ácido 4-hidroxi-4-piperidinacarboxílico (1 g, 5,1 mmol) a una solución al 2 % de ácido clorhídrico en metanol (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el *compuesto del título* como la sal clorhidrato (1 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (ancho, 2H), 5,89 (ancho, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

INTERMEDIO 250Ácido {2-[4-hidroxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 25 Se preparó a partir del *Intermedio 249* de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* (1,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. CLEM (pH 10): MH⁺ 282, TR 0,23 minutos.

INTERMEDIO 2515-Bromo-4-cloropiridin-2-amina

- 35 A una solución agitada de 2-amino-4-cloropiridina (1 g) en acetonitrilo (8 ml) se añadió gota a gota una solución de *N*-bromosuccinimida (1,5 g) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 -28 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó, después el residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna, usando sílice de tamaño de malla 100-200 y 10-25 % de EtOAc en hexano como eluyente, para dar el *compuesto del título* (1 g) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,16 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,55 (s a, 2H). CLEM: *m/z* 208,9, TR 2,19 minutos.

INTERMEDIO 252*N'*-(5-Bromo-4-cloropiridin-2-il)-*N,N*-dimetilacetimidamida

- 45 A una solución agitada del *Intermedio 251* (0,1 g) en etanol (5 ml) se añadió *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (0,064 g) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó, después el residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna, usando sílice de tamaño de malla 100-200 y 10-25 % de EtOAc en hexano como eluyente, para dar el *compuesto del título* (0,08 g) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,02 (s, 3H). CLEM *m/z* 277,95, TR 2,4 minutos.

INTERMEDIO 253(6-Bromo-7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]-metanona

- 55 Una solución del *Intermedio 252* (16 g) y el *Intermedio 4* (15,3 g, 0,0577 mol) en etanol (30 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó, después el residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de tamaño de malla 100-200 y 10-25 % de EtOAc en hexano como eluyente, para dar el *compuesto del título* (10,6 g) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,26 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H). CLEM: *m/z* 417,1, TR 3,00 minutos.

INTERMEDIO 254(6-Bromo-7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]-metanol

- 5 Se añadió en una porción borohidruro sódico (1,15 g, 0,0305 mol) a una solución agitada del *Intermedio 253* (10,6 g, 0,0254 mol) en etanol (30 ml) a 25-28 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y se concentró adicionalmente al vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, después se concentró al vacío y se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml), para obtener el *compuesto del título* (10,6 g) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,76 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40-6,91 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 2,10 (s, 3H). CLEM *m/z* 219,1, TR 2,59 minutos.

INTERMEDIO 255

- 15 6-Bromo-7-cloro-3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Una mezcla del *Intermedio 254* (10,6 g) y yoduro sódico (37,9 g) en acetonitrilo (40 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (8,27 g) durante 1 h y la mezcla se agitó durante 1 h más a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (~20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice de tamaño de malla 100-200 y 10-25 % de EtOAc en hexano como eluyente, para dar el *compuesto del título* (5,2 g) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43-6,99 (m, 5H), 4,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

INTERMEDIO 256Ácido {2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 30 El *compuesto del título* se sintetizó a partir de 1-(metilsulfonil)piperazina de acuerdo con el *Método General C*. EM: *m/z* 403,05, TR 3,20 minutos.

INTERMEDIO 257

- 35 3-(2,5-Dimetilbencil)imidazo[1,2-a]1piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,48 g, 2,5 mmol), 2-(clorometil)-1,4-dimetilbenceno (0,6 ml, 3,75 mmol), pivalato de paladio (15 mg, 0,05 mmol), 2-(difenilfosfino)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (38 mg, 0,1 mmol), ácido pivalico (51 mg, 0,5 mmol) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó y se enjuagó tres veces con N_2 . La mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C hasta que el análisis TLC o CLEM indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua. Las fases acuosas se extrajeron con más EtOAc (4 x 30 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 ; 2-60 % de EtOAc en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (420 mg, 55 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,74 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,11 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,75 (t, *J* 6,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,50 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,44 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) (M+H)⁺ 308, TR 2,31 minutos.

INTERMEDIO 258{3-[(2,5-Dimetilfenil)metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol

- 55 A una solución del *Intermedio 257* (0,8 g, 0,025 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución 2 M de dimetil sulfuro de borano en THF (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos y se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó con metanol (3 ml). A la mezcla se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico hasta que se alcanzó pH >8. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (4 x 30 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

INTERMEDIO 259Ácido {2-[4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

- 65 Se agitaron clorhidrato de (4-metilpiperidin-4-il)metanol (2,09 g, 12,63 mmol), ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (2 g, 12,63 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 12,630 mmol) en etanol (15 ml) a 80 °C durante una noche. La mezcla de

reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un semisólido de color naranja. Este material se usó sin ninguna purificación adicional. HPLC-EM: MH^+ m/z 252,2, TR 0,34 minutos.

INTERMEDIO 260

Ácido {2-[4-(sulfamoi)l]piperidin-1-il}pirimidin-5-il}borónico

Se preparó a partir de clorhidrato de piperidin-4-sulfonamida (1,27 g, 6,315 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* en forma de un semisólido de color blanquecino. HPLC-EM: m/z (M-H)⁺ 285,1, TR 0,14 minutos.

INTERMEDIO 261

Ácido {2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1 -il}pirimidin-5-il}borónico

Se preparó a partir de 4-(metilsulfonil)piperidina (0,515 g, 3,16 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,5 g, 3,16 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* en forma de un semisólido de color blanquecino. HPLC-EM: m/z MH⁺ 286,2, TR 0,17 minutos.

INTERMEDIO 262

Ácido {2-[4-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il}pirimidin-5-il}borónico

Se preparó a partir de clorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (1,30 g, 6,32 mmol) y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol) de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* en forma de un semisólido de color blanquecino. HPLC-EM: m/z (M-H)⁺ 290,2, TR 0,17 minutos.

INTERMEDIO 263

6-Bromo-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]-piridina

Una solución del *Intermedio 68* (15,5 g, 40,2 mmol) y yoduro de metilo (5,71 g, 40,2 mmol, 2,52 ml) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se enfrió a entre -110 °C y -100 °C en una atmósfera de N₂ y se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (1 M en THF, 47 ml, 47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con agua (200 ml) y se agitó durante una noche a 5 °C. Se añadió EtOAc (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante (17,8 g) se trituro con una mezcla 1:1 de heptano y Et₂O. El polvo resultante se trituro adicionalmente con éter diisopropílico para dar el *compuesto del título* (8,9 g, 55 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. HPLC-EM (pH 3): m/z 399,0 [M+H]⁺, TR 1,77 minutos.

INTERMEDIO 264

6-Bromo-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído

El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir del *Intermedio 54* mediante tratamiento con un oxidante adecuado, tal como peryodinano de Dess Martin en diclorometano y posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

INTERMEDIOS 265 A 269

Los siguientes compuestos se prepararon por reacción de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico con la amina adecuada de acuerdo con el *Método General C*.

Intermedio	Nombre	m/z
265	Ácido [2-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]borónico	247,2
266	Ácido [2-(1,1,3-trioxo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- α]-pirazin-5-il)pirimidin-5-il]borónico	314,2
267	Ácido [2-(2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico	251,2
268	Ácido [2-(7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico	251,2
269	Ácido [2-[4-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirimidin-5-il]borónico	276,8

INTERMEDIO 2702-{1-[7-Fluoro-2-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-etil}fenol

- 5 Una suspensión del *Ejemplo 259* (3,7 g, 7,12 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con tribromuro de boro 1 M en DCM (21,35 ml, 21,35 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH (8 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 M de NaOH (80 ml) y salmuera (80 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La espuma en bruto de color pardo resultante se recubrió sobre gel de sílice C18 (8 g) y se purificó en 3 lotes por cromatografía en columna de fase inversa C18 (120g, eluyente: agua a 100 % de acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se neutralizaron (pH 7-8) mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 ml) y las capas de DCM combinadas se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,0 g, 35 %) en forma de una espuma de color pardo. CLEM (pH 10): *m/z* 351 [M+H]⁺, TR 2,09 minutos.

INTERMEDIO 271

- 20 Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo-[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-carboxílico

- Se preparó a partir de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico y el *Intermedio 29* de acuerdo con el *Método General B* para dar el *compuesto del título* (80 mg, 58 %) en forma de un sólido. HPLC-EM (pH 10): *m/z* 595,8 [M+H]⁺, TR 2,09 minutos.

INTERMEDIO 2721-Metil-4-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

- 30 A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-metil-4-oxociclohexanocarboxílico (1,05 g, 6,15 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (6,25 ml, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, tiempo después del cual se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,20 g, 6,17 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después se agitó durante 18 h.
- 35 La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (15 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH (2 x 30 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el *compuesto del título* (2,79 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 5,83-5,89 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,11 (cd, 1H, J 17,8, 3,1 Hz), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,17 (s, 3H).

INTERMEDIO 2731-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

- 45 A una solución agitada del *Intermedio 272* (1,77 g, 5,86 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,46 g, 17,6 mmol), acetato potásico (3,46 g, 35,3 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM (338 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexano:EtOAc, un gradiente de 1:0 a 9:1), para proporcionar el *compuesto del título* (0,9 g, 55 %) en forma de una goma pálida.

INTERMEDIO 2744-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

- 55 Una solución del *Intermedio 273* (340 mg, 1,2 mmol) y el *Intermedio 152* (335 mg, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con una solución acuosa 2 N de K₂CO₃ (2,5 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La goma de color pardo en bruto resultante se purificó por FCC sobre sílice gel (eluyendo con DCM/EtOAc, un gradiente de 1:0 a 0,1) para dar el *compuesto del título* (300 mg, 70 %) en forma de un polvo de color blanco. HPLC-EM (pH 10): *m/z* 537,2 [M+H]⁺, TR 1,20 minutos.

MÉTODO GENERAL A**Acoplamiento de Suzuki Catalizado por Paladio**

- 5 Se disuelven bromuro de arilo (por ejemplo, el *Intermedio 7* o el *Intermedio 68*) (1 equiv.), ácido o éster borónico (1,2 equiv.) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 equiv.) en 1,4-dioxano. La mezcla se desgasifica con tres ciclos de vacío y nitrógeno antes de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (5 %mol). La mezcla de reacción se calienta durante un tiempo suficiente (típicamente 3-5 h) a 100 °C hasta que la TLC o CLEM indica que la reacción está completa. Después de dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, la solución
- 10 se filtra a través de celite, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se filtran, y los volátiles se retiran al vacío. El residuo en bruto obtenido de este modo se purifica mediante una técnica adecuada, típicamente cromatografía en columna sobre gel de sílice o HPLC preparativa dirigida a masas.

15 INTERMEDIO 275

(1R,5S)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

- 20 Se preparó a partir del *Intermedio 54* y el *Intermedio 230* de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (200 mg, 40 %) en forma de un sólido pálido. CLEM (pH 10) *m/z* 568,3 [M+H]⁺, TR 2,08 minutos.

INTERMEDIO 276

- 25 Ácido (3R)-1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-3-carboxílico

El *compuesto del título* se sintetizó a partir de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico y ácido (3R)-piperidin-3-carboxílico de acuerdo con el *Método General C*.

30 INTERMEDIO 277

Ácido (3S)-1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-3-carboxílico

- El *compuesto del título* se sintetizó a partir de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico y ácido (3S)-piperidin-3-carboxílico de acuerdo con el *Método General C*.
- 35

INTERMEDIO 278

Ácido (2S)-4-(5-Boronopirimidin-2-il)morfolin-2-carboxílico; trietilamonio; dicloruro

- 40 Se preparó a partir de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico y ácido (2S)-morfolin-2-carboxílico de acuerdo con el *Método General C* para dar el *compuesto del título* en forma de una goma de color amarillo. CLEM (pH 10) MH⁺ (253,5), TR 0,2 minutos.

45 INTERMEDIO 279

Ácido (2R)-4-(5-boronopirimidin-2-il)morfolin-2-carboxílico; trietilamonio; dicloruro

- El *compuesto del título* se sintetizó a partir de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico y ácido (2R)-morfolin-2-carboxílico de acuerdo con el *Método General C*.
- 50

INTERMEDIO 280

N-((6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]methil)-acetamida

- 55 A una suspensión del *Intermedio 6* (0,1 g, 0,26 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico concentrado (4 gotas) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el *compuesto del título* (89 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,00 (d, 1H, J 8,2 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J 8,1 Hz), 7,13 (t, 1H, J 78 Hz), 6,73 (d, 1H, J 8,2 Hz), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). CLEM (pH 3): 426,6 MH⁺, TR 1,32 minutos.
- 60

INTERMEDIO 281

(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)fenil]metanamina

- 5 Una mezcla del *Intermedio 280* (3,24 g, 7,64 mmol), una solución acuosa 6 N de HCl (30 ml) y MeOH (30 ml) se calentó a 100 °C durante 7 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se trató hasta que fue alcalino con una solución acuosa 1 N de NaOH y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color blanquecino resultante se trituró con éter diisopropílico y se filtró, para proporcionar el *compuesto del título* (2,30 g, 79 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 10 δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (dd, 1H, *J* 1,8, 0,6 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H, *J* 9,4, 0,6 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, *J* 9,5, 1,9 Hz), 7,11 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). CLEM (pH 3): 382,6 MH⁺, TR 0,88 minutos.

INTERMEDIO 282

2-[(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-(difluorometoxi)-fenil]metoxi] acetato de *terc*-butilo

- 20 A una solución del *Intermedio 6* (0,65 g, 1,7 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico (0,075 g, 1,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de bromoacetato de *terc*-butilo (0,36 g, 1,8 mmol, 0,27 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se sometió a cromatografía en columna (eluyente: hexano a 35 % de EtOAc en hexano). El aceite transparente resultante se solidificó al reposar para dar el *compuesto del título* (0,64 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,57 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, *J* 9,4 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 6,35 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CLEM (pH 10): MH⁺, 499,0 (isótopo de Br), TR 1,62 minutos.

INTERMEDIO 283

- 30 2-[(2-(Difluorometoxi)fenil)[2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metoxi]acetato de *terc*-butilo

- 35 Se preparó a partir del *Intermedio 282* (0,6 g, 1,21 mmol) y el *Intermedio 38* (0,33 g, 1,56 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (0,542 g, 77,2 %) en forma de una espuma de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 7,15 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,73 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). CLEM (pH 10): MH⁺ 582,2, TR 1,59 minutos.

INTERMEDIO 284

6-Bromo-3-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 45 A una solución desgasificada y fría (-78 °C) del *Intermedio 7* (1,00 g, 2,72 mmol) en THF (10 ml) se añadió yoduro de metilo (0,427 g, 2,99 mmol, 0,187 ml). A la mezcla se añadió gota a gota una solución de hexametildisililazida potásica (0,5 M en tolueno, 5,7 ml, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadieron más yoduro de metilo (0,05 ml) y hexametildisililazida potásica (0,5 M en tolueno, 1ml) a -78 °C y se continuó agitando durante 1 h más. La mezcla se inactivó a -78 °C mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano a 70 % de EtOAc en hexano) para dar el *compuesto del título* (0,94 g, 91 %) en forma de un sólido pálido.
- 50

INTERMEDIO 285

- 55 6-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil](metoxi)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 60 A una solución del *Intermedio 6* (0,5 g, 1,30 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,1 g, 0,9 mmol, 0,05 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se basificó mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (~5 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (5 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano a 50 % de EtOAc en hexano) para dar el *compuesto del título* (0,418 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro y transparente. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,13 (t, 1H, *J* 7,8 Hz), 6,14 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ 397,0 (patrón de bromo), TR 1,32 minutos.
- 65

INTERMEDIO 2862-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-acetato de bencilo

- 5 A una solución fría (-78 °C) del *Intermedio 7* (0,6 g, 1,64 mmol) en THF (10 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (0,58 g, 3,43 mmol, 0,48 ml), seguido de KHMDS (solución 0,5 M en tolueno, 6,7 ml, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), después se secó
- 10 (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color pardo resultante se sometió a cromatografía en columna (eluyente: hexano a EtOAc) para dar el *compuesto del título*. CLEM (pH 10): MH+ 503,0, TR 1,613 minutos.

INTERMEDIO 287

- 15 4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)benzoil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó a partir del *Intermedio 5* (0,500 g, 1,31 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,562 g, 1,44 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,559 g, 76 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,83 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J 2,4 Hz), 8,01 (dd, 1H, J 9,2, 1,6 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J 9,2 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H, J 7,4, 1,2 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J 78 Hz), 7,02 (d, 1H, J 8,9 Hz), 3,60 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). CLEM (pH 10): MH+ 564,2, TR 1,578 minutos.

INTERMEDIO 288

- 25 4-[5-(3-[11-[2-(Difluorometoxi)fenil]-1-hidroxietil]-2-metilimidazo[1,2-a-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución enfriada (-78 °C) del *Intermedio 287* (0,203 g, 0,36 mmol) en THF (3 ml) se añadió metilitio (0,25 ml, 0,50 mmol, solución 2 M en THF). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla se dejó calentar y se añadió EtOAc (5 ml). La mezcla se dividió y las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (1 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con éter dietílico, se filtró, se lavó en un pequeño sinterizado con éter dietílico y se succionó en seco, para dar el *compuesto del título* (0,172 g, 82 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J 2,4 Hz), 7,50 (dd, 1H, J 8,8, 2,6 Hz), 7,46 (d, J 0,6 Hz), 7,45 (dd, 1H, J 9,3, 0,6 Hz), 7,38 (m, 3H), 7,13 (t, 1H, J 78 Hz), 7,03 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,44 (dd, 3H, J 3,3, 2,7 Hz), 3,32 (s, 16H), 2,57 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). CLEM (pH 10): MH+ 580,8, TR 2,63 minutos.

INTERMEDIO 289

- 40 4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión del *Intermedio 287* (0,2 g, 0,35 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (0,025 g, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió más borohidruro sódico (0,050 g) y se continuó agitando durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró y se lavó en un sinterizado con éter dietílico y se secó al vacío, para dar el *compuesto del título* (0,141 g, 70 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J 1,8 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J 78 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J 8,9 Hz), 6,43 (d, 1H, J 4,4 Hz), 6,19 (d, 1H, J 4,1 Hz), 3,56 (m, 4H), 3,46 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). CLEM (pH 10): MH+ 566,2, TR 2,29 minutos.

INTERMEDIO 290

- 55 3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 68* (1,0 g, 2,60 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,85 g, 7,27 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato potásico (764,4 mg, 7,79 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos en una corriente de nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (106 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se redujo al vacío, después se destiló azeotrópicamente dos veces con heptano (10 ml) y éter dietílico (5 ml), para proporcionar el *compuesto del título* en bruto (2,24 g, cuantitativo) en forma de un sólido/aceite de color pardo oscuro, que se usó sin purificación adicional. HPLC-EM Método B: (M-pinacol)-H+ *m/z* 351, TR 0,85 minutos.

65

INTERMEDIO 2912-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol

- 5 Se disolvió 2,5-dibromopiridina (5 g, 0,021 mol) en tolueno (100 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexano, 8,44 ml, 0,021 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de acetona (10 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro de amonio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 10 % de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el *compuesto del título* (2,21 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,57 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,53 (s, 6H).

INTERMEDIO 2925-Bromo-2-{2-[(trimetilsilil)oxi]propan-2-il}piridina

- 15 El *Intermedio 291* (1 g, 4,63 mmol) e imidazol (630 mg, 9,26 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de clorotrimetilsilano (553 mg, 5,09 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,75 h. Se añadió más clorotrimetilsilano (1,65 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 20 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (1,142 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,54 (d, J 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J 8,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H), 0,15 (s, 9H).

INTERMEDIO 2933-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 Una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno, formando una pasta espesa. Después, se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 2,83 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se añadió en porciones 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo sólido (1,33 g, 7,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (20 ml). El material en bruto se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante (2,66 g) se cargó en un cartucho de gel de sílice KP de 50 g y se eluyó en un gradiente de 0-90 % de acetato de etilo en heptano usando un sistema Biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (1,083 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,84 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,35 (d, J 9,0 Hz, 2H), 4,22 (d, J 9,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

INTERMEDIO 2943-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 Una solución del *Intermedio 293* (1,07 g, 3,24 mmol) e imidazol (265 mg, 3,89 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con clorotrimetilsilano (0,44 ml, 3,41 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más imidazol (100 mg) y clorotrimetilsilano (0,15 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h más. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 20 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, después se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante (1,19 g) se cargó en un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un gradiente 0-30 % de acetato de etilo en heptano usando un sistema Biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (814 mg, 62,4%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,82 (s, 2H), 4,48 (d, J 9,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J 9,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,05 (s, 9H).

INTERMEDIO 2953-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 60 A una solución en agitación del *Intermedio 294* (810 mg, 2,01 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (610 mg, 2,40 mmol) y acetato potásico (600 mg, 6,11 mmol). La mezcla en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió Pd(dppf)Cl_2 complejo con DCM (80 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante se cargó en un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un gradiente de 0-80 % de acetato de etilo en heptano usando un sistema Biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (578 mg, 63,9%) en forma

de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,04 (s, 2H), 4,52 (d, J 9,2 Hz, 2H), 4,17 (d, J 9,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 12H), 0,02 (s, 9H).

INTERMEDIO 296

3-(5-Bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 2,95 ml) y la mezcla de reacción se maduró durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de oxetan-3-ona (0,452 ml, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida. El sólido oleoso de color pardo en bruto resultante se absorbió sobre una columna KP-Sil Biotage de 25 g con DCM mínimo y se eluyó usando un sistema Biotage Isolera 4 con 10-100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (687 mg, 42 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,07 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,94 (d, J 6,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J 6,5 Hz, 2H).

INTERMEDIO 297

5-Bromo-2-{3-[(trimetilsilil)oxi]oxetan-3-il}pirimidina

El *Intermedio 296* (4,0 g, 17,3 mmol) e imidazol (1,76 g, 26 mmol) se agitaron en DCM (80 ml). Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,85 ml, 22,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo usando DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (4,88 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$) 9,11 (s, 2H), 4,97 (d, J 7,0 Hz, 2H), 4,75 (d, J 7,0 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

INTERMEDIO 298

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-13-{(trimetilsilil)oxi]oxetan-3-il}pirimidina

En un tubo de presión, una solución en agitación del *Intermedio 297* (4,88 g, 16,1 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (4,90 g, 19,31 mmol) y acetato potásico (4,74 g, 48,28 mmol). La mezcla en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (657 mg, 0,80 mmol). El tubo de presión se cerró herméticamente y los contenidos se agitaron a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (100 ml). La solución de color pardo se lavó usando agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color pardo resultante se trituró en 2:1 de éter dietílico:heptano (40 ml) y la suspensión se filtró, después el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (7,65 g, 68 % a una pureza del 40 %) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,00 (d, J 10,6 Hz, 2H), 5,00 (d, J 6,8 Hz, 2H), 4,75 (d, J 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H), -0,06 (s, 9H).

INTERMEDIO 299

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-{3-[(trimetilsilil)oxi]oxetan-3-il}pirimidina

El *Intermedio 298* (400 mg, 0,8 mmol), El *Intermedio 68* (277,1 mg, 0,72 mmol) y una solución 2 M de carbonato potásico en agua (1,2 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ complejo con DCM (65 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó usando acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. La mezcla se lavó usando agua (10 ml), la fase acuosa se extrajo de nuevo usando acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron usando salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color pardo oscuro en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con de 0 a 5 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el *compuesto del título* (379 mg, 30%) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: MH^+ m/z 529,5, TR 1,20 minutos.

INTERMEDIO 300

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

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 2,95 ml) y la mezcla de reacción se maduró

durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,77 g, 7,72 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, después el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color naranja en bruto resultante (1,91 g) se absorbió sobre una columna KP-Sil de 50 g y se eluyó con 10-100 % de acetato de etilo en heptanos en un sistema Biotage Isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (762 mg, 42%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,99-3,89 (m, 4H), 2,37 (td, J 12,3, 11,6, 6,3 Hz, 2H), 1,54 (dd, J 13,6, 2,0 Hz, 2H).

10 **INTERMEDIO 301**

2-(5-Cloropirazin-2-il)propan-2-ol

Se disolvió 2-bromo-5-cloropirazina (900 mg, 4,65 mmol) en tolueno (20 ml). El recipiente de reacción se enjuagó con nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente n-butilitio (solución 2,5M en hexanos, 2,23 ml) en agitación y se dejó en agitación durante 10 minutos más una vez se completó la adición. Se añadió acetona (3,42 ml, 46,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó usando solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (450 mg, 56%) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 173, TR 1,31 minutos.

25 **INTERMEDIO 302**

5-Bromo-2-14-[(trimetilsilil)oxi]oxan-4-il]pirimidina

Se añadió clorotrimetilsilano (277 mg, 2,55 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 300* (85 %, 740 mg, 2,43 mmol) e imidazol (198 mg, 2,91 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron más clorotrimetilsilano (0,25 equiv.) e imidazol y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 15 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó en una columna Biotage Isolera Snap 25g KP-Sil, eluyendo con 0-15% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (623 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (s, 2H), 3,90 (td, J 11,0, 2,5 Hz, 2H), 3,74 (dt, J 11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,26 (ddd, J 14,1, 10,4, 4,4 Hz, 2H), 1,99 (dt, J 11,6, 2,1 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

35 **INTERMEDIO 303**

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{4-[(trimetilsilil)oxi]oxan-4-il}-pirimidina

Un matraz de fondo redondo que contenía una solución del *Intermedio 302* (623 mg, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (573 mg, 2,26 mmol) y acetato potásico (0,35 ml, 5,64 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (77 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (30 ml), después se lavó con una solución al 10 % p/v de ácido cítrico (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó en un Biotage Isolera (Snap 25 g KP-silo), eluyendo con 10-40% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (228 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se cristalizó al reposar. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,01 (s, 2H), 3,91 (t, J 9,9 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,98 (d, J 13,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), -0,06 (s, 9H).

50 **INTERMEDIO 304**

4-(5-Bromopirimidin-2-il)-1-metilpiperidin-4-ol

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 2,95 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de 1-metilpiperidin-4-ona (0,9 ml, 0,01 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se diluyó con una solución acuosa al 5 % de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto resultante (1,55 g) se sometió a ultrasonidos en acetato de etilo (10 ml) y DCM (1 ml), después se añadió heptano. El sólido que se formó se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (580 mg, 29,4 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM Método F: MH+ *m/z* 272/274, TR 1,20 minutos.

INTERMEDIO 3054-(5-Bromopirimidin-2-il)-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo

- 5 Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (5 g, 17,55 mmol) en tolueno seco (90 ml) y se enfrió a -50 a -60 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 7,3 ml) y la mezcla de reacción se maduró durante 20 minutos. Se añadió en una porción una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2,99 g, 17,55 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante (6 g) se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 100 g), eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros del *compuesto del título* (2,99 g, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 330, TR 1,32, 1,36 minutos.

INTERMEDIO 3064-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo

- 20 El *Intermedio 305* (0,15 g, 0,46 mmol) y el *Intermedio 290* (50%, 0,4 g, 0,57 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,68 ml). La solución se desgasificó en una corriente de gas de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (17 mg, 0,02 mmol) y la solución se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* en bruto (101 mg, 31 %) en forma de un aceite vítreo de color pardo. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 555, TR 1,14 minutos.

INTERMEDIO 3071-(5-Bromopirimidin-2-il)ciclobutan-1-ol

- 35 Se suspendió 5-bromo-2-yodopirimidina (12,5 g, 43,88 mmol) en tolueno seco (250 ml), después se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 20 ml) y la mezcla de reacción se maduró durante 20 minutos antes de la adición gota a gota de una solución de ciclobutanona (3,75 g, 53,5 mmol) en tolueno seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 340 g), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (4,76 g) en forma de un sólido de color amarillo brillante. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,80 (s, 2H), 2,57 (dddd, J 11,2, 5,2, 4,4, 2,5 Hz, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H). HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 230, TR 1,06 minutos.

INTERMEDIO 3085-Bromo-2-{1-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}pirimidina

- 50 El *Intermedio 307* (12,18 g, 53,17 mmol) e imidazol (4,5 g, 66,1 mmol) se disolvieron en DCM (50 ml) y se enfriaron con un baño de hielo-salmuera. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (7,5 ml, 59,09 mmol), después el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a t.a. durante 35 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 150 ml), después la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (14,2 g, 84,2 %) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,91 (s, 2H), 2,76 (tt, J 8,6, 3,1 Hz, 2H), 2,43 (cd, J 9,6, 2,7 Hz, 2H), 1,85 (tdd, J 13,1, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), -0,02 (s, 9H).

INTERMEDIO 3095-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{1-[(trimetilsilyl)oxi]ciclobutil}-pirimidina

- 60 El *Intermedio 308* (12,7 g, 42,2 mmol), 4,4,4,4,5,5,5-octametil-2,2-bi-1,3,2-dioxaborolano (12,7 g, 50,0 mmol) y acetato potásico (12,5 g, 127,4 mmol) se añadieron a un tubo cerrado herméticamente con 1,4-dioxano anhidro (100 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (1,75 g, 2,14 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., después se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa

saturada de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite resultante de color pardo oscuro se disolvió en una mezcla de éter dietílico y heptanos y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El aceite de color naranja resultante se disolvió en heptanos y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (16,7 g, 93,8 %) en forma de un aceite viscoso de color naranja-pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,03 (s, 2H), 2,79 (tt, J 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 1,86 (dddd, J 13,2, 9,9, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,36 (s, 16H), 1,27 (s, 11H), 1,26 (s, 7H), -0,03 (s, 9H).

INTERMEDIO 310

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

Una solución de 2,5-dibromopiridina (1 g, 4,22 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 1,7 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió lentamente tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,43 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo pálido resultante (983 mg) se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en heptanos. El sólido de color amarillo resultante (578 mg) se purificó de nuevo por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (363 mg, 32,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,60 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,98 (td, J 11,7, 1,8 Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H), 2,11 (td, J 12,7, 5,5 Hz, 2H), 1,56 (d, J 12,2 Hz, 2H). HPLC-EM Método B: MH⁺ *m/z* 258/260, TR 1,44 minutos.

INTERMEDIO 311

[2-(Difluorometoxi)fenil][7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanona

Se preparó a partir del *Intermedio 66* (500mg, 1,25 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (1,75 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,85 (d, 1H, J 7,5 Hz), 9,10 (d, 2H, J 1,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J 10,4 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,55 (dd, H, J 7,5, 1,6 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, J 78 Hz), 5,19 (s, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). CLEM (pH 10): *m/z* 457 (M+H)⁺, TR 1,99 minutos.

INTERMEDIO 312

N-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)ciclopropil]metil]acetamida

El *Intermedio 307* (380 mg, 1,66 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con H₂SO₄ (0,5 ml, 9,38 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua (50 ml). El pH se ajustó a ~10 usando una solución acuosa 5 M de NaOH y el material en bruto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (166 mg, 28%) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,62 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,64 (d, J 6,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,34 (c, J 4,0 Hz, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H).

INTERMEDIO 313

1-[2-(Difluorometoxioxi)-5-fluorofenil]etan-1-ona

Se disolvió hidróxido potásico (40 g, 714 mmol) en agua (100 ml) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (5 g, 32,44 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos a -78 °C. Se añadió gota a gota [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (11,5 ml, 64,88 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó usando EtOAc (2 x 100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. En aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 100 g), eluyendo con 0 a 40% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (4,86 g, 74 %) en forma de un aceite transparente. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,47 (ddd, J 0,5, 3,0, 8,5 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,55 (t, J 73,3 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H). HPLC-EM Método B: TR 1,84 minutos, no se observó masa iónica.

INTERMEDIO 3142-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]etan-1-ona

- 5 A una solución agitada del *Intermedio 313* (4,45 g, 21,8 mmol) en ácido acético (210 ml) se añadió tribromuro de piridinio (6,95 g, 21,8 mmol), seguido de bromuro de hidrógeno (3,0 ml, 12,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (5,75 g, 75 %) en forma de un sólido de color rojo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 7,52 (ddd, J 0,5, 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,59 (t, J 72,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H). HPLC-EM Método B: TR 1,90 minutos, no se observó masa iónica.

INTERMEDIO 3156-Bromo-3-[2-(difluorometoxi)-5-fluorobenzoil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 15 El *Intermedio 65* (260 mg, 1 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml), se añadió el *Intermedio 314* (371,3 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (10 ml), salmuera (10 ml) y agua (10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 80% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (417 mg, 32%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 9,85 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J 9,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,20 (t, J 72,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 418, TR 1,36 minutos.

INTERMEDIO 316{6-Bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]metanol

- 30 El *Intermedio 315* (0,41 g, 0,99 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió NaBH₄ (79 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de diluirse con EtOAc (50 ml) y lavarse con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (335 mg, 81 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,43 (d, J 6,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (t, J 73,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 420, TR 1,60 minutos.

INTERMEDIO 3176-Bromo-3-[[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo-[1,2-a]piridina

- 40 El *Intermedio 316* (374 mg, 0,89 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió trietilsilano (296 μ l, 1,78 mmol). Se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (286 μ l, 4,46 mmol) a 0 °C. La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron trietilsilano (296 μ l, 1,78 mmol) y ácido metanosulfónico (286 μ l, 4,46 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitaron durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró, después el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 15 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (268 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J 9,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J 75 Hz, 1H), 7,17 (td, J 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J 9,2, 3,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 404, TR 1,55 minutos.

INTERMEDIO 3183-(5-Bromopirazin-2-il)oxetan-3-ol

- 55 Se disolvió 2,5-dibromopirazina (1 g, 4,2 mmol) en tolueno (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 1,77 ml) con agitación y se dejó en agitación durante 10 minutos más una vez completa la adición. Se añadió oxetan-3-ona (270 μ l, 4,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en DCM (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (470 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC-EM Método

B: MH+ m/z 231, TR 1,13 minutos.

INTERMEDIO 319

5 3-(5-Bromopirimidin-2-il)oxolan-3-ol

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (10 g, 35,1 mmol) en tolueno seco (100 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 14,7 ml) y la mezcla de reacción se maduró durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de oxolan-3-ona (2,97 ml, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 100 g), eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (2,15 g, 25 % a una pureza del 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,88-3,77 (m, 2H), 2,46 (dt, J 12,6, 8,9 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J 12,6, 6,4, 3,5 Hz, 1H).

INTERMEDIO 320

20 (3S)-1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo

El *Intermedio 29* (150 mg, 0,37 mmol), (3S)-3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo (85 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó tres veces durante 1 h a 160 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico en agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, después secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (75 mg, 22 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,42-8,37 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,00-6,75 (m, 2H), 4,54 (d, J 13,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,10-4,08 (m, 1H), 4,03 (cc, J 8,2, 3,7 Hz, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,29 (d, J 12,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,53 (ddd, J 13,4, 9,3, 4,5 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (t, J 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 321

4-Metil-3-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *cis*-1-(*terc*-butilo) (*Racémico*)

Se disolvió ácido *cis*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (935 mg, 3,84 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonato potásico (800 mg, 5,79 mmol), seguido de yodometano (290 μ l, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (que contenía un 16 % del isómero *trans*) (940 mg, 95 %) en forma de un aceite pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 4,00 (s, 1H), 3,77 (ddd, J 13,3, 4,3, 1,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (dd, J 13,3, 3,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,59 (dt, J 10,5, 4,3 Hz, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,89 (d, J 7,0 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 258, TR 3,24 minutos.

INTERMEDIO 322

50 Clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de *cis*-metilo (*Racémico*)

El *Intermedio 321* (940 mg, 3,65 mmol) se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el *compuesto del título* (que contenía un 17 % del isómero *trans*) (1,02 g, 100 % en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 3,71 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,24 (dd, J 12,7, 8,5 Hz, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,03 (d, J 7,2 Hz, 3H).

INTERMEDIO 323

60 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-4-carboxilato de *cis*-metilo

El *Intermedio 29* (400 mg, 1 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) y se añadió el *Intermedio 322* (75 %, 390 mg, 1,51 mmol), seguido de trietilamina (310 μ l, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (6 ml) y agua

(4 ml), después la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (4 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, cartucho KP-NH), eluyendo con 0 a 80% de acetato de etilo en heptano, proporcionando una goma de color amarillo (250 mg), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el *compuesto del título* (126 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,47 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,57 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,15 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J 13,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (dd, J 13,2, 3,3 Hz, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (d, J 6,9 Hz, 1H), 1,89 (cd, J 10,1, 5,2 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 0,88 (d, J 7,0 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 521, TR 2,50 minutos.

INTERMEDIO 324

1-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-4-carboxilato de trans-metilo

Se añadió sodio (50 mg, 2,17 mmol) a metanol anhidro (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta que se completó la disolución. Una solución del *Intermedio 323* (80 %, que contenía un 16 % del isómero *trans*, 215 mg, 0,41 mmol) en metanol anhidro (2,5 ml) se añadió en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 68 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), que después se basificó a pH 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La suspensión resultante se extrajo en acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. La goma de color amarillo resultante se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el *compuesto del título* (66 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,49 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,10-6,75 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (dd, J 14,0, 3,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,94 (td, J 13,1, 2,8 Hz, 1H), 2,62 (dd, J 13,3, 11,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (td, J 11,7, 3,8 Hz, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 0,95 (d, J 6,6 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 521, TR 2,56 minutos.

INTERMEDIO 325

(2S)-2-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]-metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pent-4-inoato de metilo

El *Intermedio 7* (1,2 g, 3,27 mmol), (2S)-2-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-pent-4-inoato de metilo (891,23 mg, 3,92 mmol) y dietilamina (675 μ l, 6,55 mmol) se combinaron en DMF (20 ml) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron CuI (62 mg, 0,33 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (115 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celite. Los sólidos se lavaron con más acetato de etilo (30 ml) y el filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml), seguido de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante de color pardo oscuro (~3 g) se disolvió en un mínimo de DCM y se cargó en un cartucho de sílice de 100 g, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM. Las fracciones de producto se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,8 g, 64 %) en forma de una goma de color pardo. HPLC-EM Método B: MH+ *m/z* 514, TR 1,73 minutos.

INTERMEDIO 326

(2S)-2-Amino-5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pent-4-inoato de metilo

El *Intermedio 325* (60%, 1,8 g, 2,1 mmol) se suspendió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en metanol (~20 ml) y se dividió entre dos cartuchos preacondicionados SCX de 10 g. Cada uno de estos se lavó con metanol (50 ml), seguido de amoníaco 7 M en metanol (50 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante (1,5 g) se disolvió en un mínimo de DCM y se cargó en un cartucho de sílice de 50 g, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (651 mg, 75 %) en forma de un aceite de color naranja pálido, que se solidificó al reposar. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,84-6,51 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 2,83 (dd, J 8,3, 5,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

INTERMEDIO 327

(2S)-5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo

El *Intermedio 326* (651 mg, 1,57 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de plata (I) (41 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, después se

dejó reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (720 mg, 99,5 %) en forma de una goma de color naranja. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J 7,2 Hz, 1H), 6,68 (t, J 73,4 Hz, 1H), 4,92 (t, J 7,5 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,29 (m, 1H).

INTERMEDIO 328

(2S)-5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

El *Intermedio 327* (90%, 720 mg, 1,57 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió $NaBH_3CN$ (148 mg, 2,36 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió más $NaBH_3CN$ (200 mg, 3,18 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadieron ácido acético (0,11 ml, 1,92 mmol) y más $NaBH_3CN$ (200 mg, 3,18 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en un mínimo de DCM y se cargó en un cartucho de sílice de 25 g, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (482 mg, 74 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. HPLC-EM Método D: MH^+ m/z 416, TR 1,21 minutos.

EJEMPLO 1

N-(2,5-Diclorofenil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

A una mezcla del *Intermedio 1* (0,20 g, 1 mmol), acetaldehído (89 mg, 1 mmol) y n-butanol (1 ml) en un vial para microondas se añadieron 1,4-dicloro-2-isocianobenceno (0,17 g, 0,11 ml, 1 mmol) y $ZrCl_4$ (0,023 g, 10 %mol). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 140 °C durante 7 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 5 ml), se secó como sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (*Método Preparativo A*) para proporcionar el *compuesto del título* (19 mg, 4,3 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,25 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82-6,70 (m, 2H), 6,20-6,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH^+ m/z 399, TR 3,49 minutos.

EJEMPLO 2

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 7* (77 mg, 0,21 mmol) y ácido 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilborónico (52 mg, 0,31 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,38 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloro-paladio-diclorometano (4,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La CLEM mostró una conversión incompleta, por lo que se añadieron más ácido 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilborónico (52 mg, 0,31 mmol) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (4,5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó agua (2 x 10 ml), después salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color naranja oscuro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de 0-20 % de metanol en acetato de etilo, para proporcionar un producto en bruto (68 mg). Una porción (35 mg) de este material se reservó y el material restante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente lento de 0-5 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (28 mg, 33 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH^+ m/z 410, TR 3,35 minutos (97%).

EJEMPLO 3

5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metil-piridin-2(1H)-ona

El *Ejemplo 2* (35 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 150 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 M de NaOH. Se añadió agua (5 ml), la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El sólido de color blanco resultante se

purificó por HPLC preparativa (*Método Preparativo A*). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (24,5 mg, 72,5 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,36 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 3H), 7,57 (d, J 2,3 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,26-7,12 (m, 3H), 7,14-6,62 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 396, TR 2,89 minutos (100%).

EJEMPLO 4

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina

Al *Intermedio 8* (318 mg, 0,58 mmol) se añadieron HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), después salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, después se secó adicionalmente en un horno de vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (58 mg, 93 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, J 8,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J 9,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,74-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 2,52 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 450, TR 2,45 minutos (94%).

EJEMPLO 5

2-Metoxi-5-[2-metil-3-[(3-metiltien-2-il)metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piridina

El *Intermedio 12* (80 mg, 0,25 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (57 mg, 0,37 mmol) se mezclaron con una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,5 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) y se enjuagaron con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadió más complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (7 mg, 0,01 mmol) y el calentamiento se continuó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (*Método Preparativo C*) para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 14 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 8,25 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,32 (dd, J 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J 5,1 Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 350, TR 3,32 minutos (100%).

EJEMPLO 6

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]-piridina

El *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (125 mg, 0,82 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (12 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La CLEM indicó una conversión incompleta, por lo que se añadieron más ácido 6-metoxipiridin-3-il-borónico (125 mg, 0,82 mmol) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (8,5 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), después salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color gris oscuro resultante se purificó por HPLC preparativa (*Método Preparativo B*). El producto en bruto se purificó después adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (41 mg, 19 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,27 (d, J 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (dd, J 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,29 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 396, TR 3,18 minutos (100%).

EJEMPLO 7

{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-metanol

El *Intermedio 25* (0,150 g, 0,33 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml) y metanol (3 ml). Se añadió borohidruro de litio (0,008 g, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-20 % de MeOH:EtOAc), produciendo el *compuesto del título* (108 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d_6 -DMSO) 8,43 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (dd, J 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J 8,6 Hz, 1H), 5,10 (t, J 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). CLEM (EN^+) 412,0 ($M+H^+$)⁺.

EJEMPLO 8(2,5-Diclorofenil)[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metanol

- 5 A una solución del *Intermedio 27* (0,20 g, 0,52 mmol) en etanol (8 ml) se añadió borohidruro sódico (22 mg) en una porción. Después de 1,5 h, se añadió una segunda porción de borohidruro sódico (10 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y EtOAc (30 ml). El sólido resultante se filtró para dar un primer cultivo del *compuesto del título* (0,14 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. La solución de acetato de etilo se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml),
 10 después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentraron al vacío. El polvo de color blanquecino resultante se lavó con éter dietílico para producir un segundo cultivo del *compuesto del título* (0,06 g). Los dos cultivos se combinaron para dar un rendimiento total en exceso del 95 %. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J 0,7 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). MH⁺ 387.

EJEMPLO 93-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

- A una suspensión del *Ejemplo 8* (0,10 g) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y ácido fosfínico (0,1 ml) se añadió yodo (0,05 g). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h antes de la adición de más yodo (8 mg) y ácido fosfínico (0,02 ml). Se continuó calentando durante 4 h y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (0,025 g) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,21 (t, 1H, J 1,2 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J 0,6 Hz), 6,55 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, J 8,5 Hz), 6,27 (dd, 1H, J 8,5, 2,5 Hz), 5,93 (d, 1H, J 2,5 Hz), 3,45 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). MH⁺ 372.

EJEMPLO 10

- 30 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridina

- El *Intermedio 28* (324 mg, 0,59 mmol) se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó durante 75 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando MeCN/H₂O (con una solución acuosa al 0,2 % de NH₄OH) como eluyente, para producir el *compuesto del título* (97 mg, 36%). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,64 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,09 (m, 4H), 7,03 (d, J 6,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 4H), 2,78-2,67 (m, 4H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH⁺ m/z 451, TR 2,52 minutos (97%).

EJEMPLO 114-(5-[3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

- El *Intermedio 29* (30 mg, 0,07 mmol) y piperazin-2-ona (25 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en NMP (1 ml) y se calentaron a 200 °C en irradiación de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (aproximadamente 6 ml) y se cargó en un cartucho SCX de 1 g. El cartucho se enjuagó con MeOH (aproximadamente 15 ml), después con amoníaco 7 M en MeOH (aproximadamente 12 ml) en dos fracciones de igual tamaño. Un sólido precipitó de la primera fracción de amoníaco/MeOH y se recogió por filtración para producir el *compuesto del título* (17 mg, 50 %). δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,72 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,10 (m, 4H), 7,03 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,30 (t, J 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH⁺ m/z 465, TR 2,88 minutos (99%).

EJEMPLO 12

- 55 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

- El *Intermedio 29* (50 mg, 0,12 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (55 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en NMP y la mezcla se calentó a 200 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (aproximadamente 6 ml) y se cargó en un cartucho SCX de 1 g. El cartucho se enjuagó con MeOH (aproximadamente 15 ml), después con amoníaco 7 M en MeOH (aproximadamente 12 ml) en dos fracciones de igual tamaño. Un sólido precipitó de la primera fracción de amoníaco/MeOH y se recogió por filtración para producir el *compuesto del título* (18 mg, 29 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,76 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,56 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,45-7,14 (m, 3H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J 7,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 4H), 3,24-3,10 (m, 4H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH⁺ m/z 500, TR 3,04 minutos (99%).

EJEMPLO 135-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona

5 El *Ejemplo 6* (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se añadió agua (5 ml), la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,17 (s, 1H), 7,83 (dd, J 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,63 (d, J 9,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 382, TR 2,66 minutos (93%).

EJEMPLO 144-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)-morfolina

20 El *Intermedio 30* (295 mg, 0,74 mmol) se añadió a morfolina (192 mg, 2,21 mmol) y NMP (5 ml) en un tubo para microondas. La mezcla de reacción se calentó a 200 °C en irradiación de microondas durante 90 minutos. La mezcla se cargó en un cartucho SCX de 10 g, que se lavó con metanol, seguido de amoníaco 7 N en metanol. La fracción de amoníaco se concentró al vacío y el residuo se purificó por el *Método Preparativo D*, para proporcionar el *compuesto del título* (70 mg, 21%) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 451, TR 3,06 minutos (100%).

EJEMPLO 15N-(6-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-3-il)-metanosulfonamida

30 El *Ejemplo 20* (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml) a 0 °C. Se añadió trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (25 μ l, 0,32 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se añadió agua (5 ml), la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM. El producto se purificó después adicionalmente por HPLC preparativa (*Método B*) para proporcionar el *compuesto del título* (9,5 mg, 8 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,57 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 459, TR 3,00 minutos (97%).

EJEMPLO 165-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxi-4-metilpiridina

45 El *Intermedio 31* (pureza del 50%, 165 mg, 0,25 mmol), 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (75 mg, 0,37 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,43 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (10 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptanos, seguido de 0-20 % de metanol en DCM. El producto en bruto se purificó después adicionalmente por HPLC preparativa (*Método C*) para proporcionar el *compuesto del título* (23 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H RMN (500 MHz, CDCl₃) 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 9,2, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 410, TR 3,20 minutos (99%).

EJEMPLO 175-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-metil-piridin-2(1H)-ona

60 El *Ejemplo 16* (150 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió ácido clorhídrico (6M, 600 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante aproximadamente 16 h. La CLEM indicó una conversión incompleta, por lo que se añadió más ácido clorhídrico 6 M (0,3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido

sódico. Se añadió agua (5 ml), la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (71 mg, 49 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,96 (s, 1H), 7,51 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,22 (dd, J 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 396, TR 2,77 minutos (100%).

EJEMPLO 18

[6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il](3-metiltien-2-il)-metanol

El *Intermedio 11* (525 mg, 1,56 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (357 mg, 2,34 mmol) se disolvieron en una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (3,1 ml) y 1,4-dioxano (12 ml). La solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (63 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El aceite de color rojo resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5-10 % de DCM en metanol, para proporcionar el *compuesto del título* (412 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, J 5,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J 5,0 Hz, 1H), 6,54-6,47 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 366, TR 1,80 minutos (99%).

EJEMPLO 19

4-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo

Se suspendieron 4-[(trifluorometano)sulfonilo]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,36 mmol), el *Intermedio 31* (75% puro, 0,84 g, 1,9 mmol) y cloruro de litio (172 mg, 4,07 mmol) en una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (2,7 ml) y DME (10 ml), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (78,5 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El aceite de color rojo resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5-10 % de DCM en metanol, para proporcionar el *compuesto del título* (315 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,65 (t, J 73,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,61 (t, J 5,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 470, TR 3,40 minutos (99%).

EJEMPLO 20

6-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-3-amina

El *Intermedio 31* (200 mg, 0,6 mmol) y 3-amino-6-bromopiridina (160 mg, 0,92 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (12 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y después salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo seguido de 1-10 % de metanol en DCM. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-8% de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (137 mg, 40%) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC-EM Método A: MH+ m/z 381, TR 2,87 minutos (97%).

EJEMPLO 21

5-{3-[(2,4-Dimetil-13-tiazol-5-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxipiridina

Se añadió ácido trifluoroacético (5,1 ml) a una mezcla del *Intermedio 35* (100 mg, 0,26 mmol) y trietilsilano (1,7 ml, 10,5 mmol) en cloroformo (1,7 ml). La mezcla se calentó en un tubo se cerró herméticamente y se calentó a 40 °C durante 72 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla se recogió en DCM (20 ml), se lavó con una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (20 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (21 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,28 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J 9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 365, TR 1,50 minutos (95%).

EJEMPLO 223-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-propanoato de metilo

- 5 El *Intermedio* 36 (86 mg, 0,11 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió Pd/C (10 mg). La suspensión se desgasificó usando 3 ciclos de vacío/N₂ y se gasificó de nuevo con 3 ciclos de vacío/H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y a presión durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se desgasificó usando vacío/N₂ y se filtró a través de un lecho de celite, lavando con MeOH (5 ml). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por el *Método Preparativo A* para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7,82 (s, 1H), 7,40 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,12-6,80 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,86 (t, *J* 7,3 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* 7,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). HPLC-EM Método E: MH+ *m/z* 375, TR 4,50 minutos (100%).

EJEMPLO 23Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

- Una mezcla del *Intermedio* 7 (0,5 g, 1,36 mmol), el *Intermedio* 37 (0,5 g, 1,99 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) en una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante una noche. La CLEM mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua para formar una emulsión, que se filtró a través de celite. La CLEM del extracto orgánico mostró que este contenía muy poco del producto y se descartó. La capa acuosa se neutralizó mediante la adición gota a gota de ácido acético. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó por succión para dar el *compuesto del título* (0,57 g, 85 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (DMSO-d₆) 12,26 (a, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1,5H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1,5H), 7,04 (dd, *J*₁ 7,5 Hz, *J*₂ 0,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 494 (M+H)⁺, TR 1,12 minutos.

EJEMPLO 244-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)morfolina

- Una mezcla del *Intermedio* 7 (0,5 g, 1,36 mmol), el *Intermedio* 38 (0,4 g, 1,91 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) en una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) y 1,4-dioxano se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 4 h. El análisis de CLEM mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y los disolventes se retiraron al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía en columna, eluyendo en primer lugar con 4:1 de EtOAc-hexano, después 100 % de EtOAc. El producto se trituró en éter, se filtró, se lavó con éter y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,45 g, 70 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,70 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 1,5H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1,5H), 7,04 (dd, *J*₁ 7,6 Hz, *J*₂ 1,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 452 (M+H)⁺, TR 1,46 minutos.

EJEMPLO 253-(2,5-Dimetilbencil)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

- El *Intermedio* 41 (0,23 g, 0,61 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1*H*-pirazol (0,165 g, 0,8 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 15 ml) y se pusieron en un vial. Se añadieron carbonato potásico (0,253 g, 1,84 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,7 mg, 0,01 mmol, 10 %mol). La mezcla se desgasificó con argón. El vial se cerró herméticamente, después se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se evaporó a sequedad. El material en bruto resultante se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, después se evaporó. El material en bruto resultante (220 mg) se purificó por cromatografía (SiO₂, DCM: MeOH:NH₄OH 97,0:3,0:0,3) para proporcionar el *compuesto del título* (180 mg, 89 %). δ_H (CDCl₃) 7,71 (m, 1H), 7,62 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (m, 3H). CLEM: MH+ 331.

EJEMPLO 261-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-5-ona

- Al *Intermedio* 29 (116 mg, 0,29 mmol) se añadieron 2,3,6,7-tetrahidro-(1*H*)-1,4-diazepin-5(4*H*)-ona (330,4 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmol) y etanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h, después se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-20 % de

MeOH/EtOAc). El sólido de color blanco resultante (100 mg) se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (25 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 8,69 (2H, s), 8,40 (1H, s), 7,68 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J 9,3, 0,7 Hz), 7,50-7,47 (1H, m), 7,32-7,28 (2H, m, incl. 1H, t, J 74,1 Hz), 7,22-7,20 (1H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J 7,6, 1,4 Hz), 4,37 (2H, s), 3,98-3,95 (4H, m), 3,46-3,40 (2H, m), 2,52-2,50 (2H, m), 2,32 (3H, s). CLEM (pH 3) MH⁺ 479,8, TR 1,52 minutos, 100 % UV; CLEM (pH 10) MH⁺ 479,8, TR 1,57 minutos, 100 % UV.

EJEMPLO 27

10 1,1-Dióxido de 5-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazepan

El *Intermedio 7* (250 mg, 0,68 mmol), el *Intermedio 45* (1,40 g, 5 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0236 g, 0,020 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml), después se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 25 g, gradiente de 3 a 8 % de metanol en diclorometano). El sólido de color blanquecino resultante (145 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (45 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d_6 -DMSO) 8,73 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,12 (dt, 1H, J 7,5, 1,3 Hz), 6,99 (dd, 1H, J 7,5, 1,5 Hz), 4,37 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 515 (M+H)⁺.

EJEMPLO 28

25 4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometinimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

El *Intermedio 49* (120 mg, 0,26 mmol) y piperazin-2-ona (77 mg, 0,77 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC preparativa (*Método C*) para proporcionar el *compuesto del título* (51 mg, 39 %). δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,25 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,85 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,74-6,39 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,50 (dc, J 5,6, 2,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H). MH⁺ 533.

EJEMPLO 29

35 4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluoromethynimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)morfolina

El *Intermedio 49* (120 mg, 0,26 mmol) y morfolina (68 μ l, 0,77 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC preparativa (*Método C*) para proporcionar el *compuesto del título* (60 mg, 47 %) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,22 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,83 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,84 (c, J 3,6, 2,8 Hz, 4H), 3,78 (c, J 4,3, 3,5 Hz, 4H), 2,52 (s, 3H). MH⁺ 520.

EJEMPLO 30

45 5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(piperazin-1-il)pirimidina

El *Intermedio 49* (120 mg, 0,26 mmol) y piperazina (66 mg, 0,77 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC preparativa (*Método C*) para proporcionar el *compuesto del título* (68 mg, 54 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,21 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,16-7,00 (m, 2H), 6,82 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,04-2,93 (m, 4H), 2,51 (s, 3H). MH⁺ 519.

EJEMPLO 31

55 1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)piperazina

El *Intermedio 48* (33 mg, 0,05 mmol) se suspendió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en metanol, después se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho SCX, para proporcionar el *compuesto del título* (28 mg, 99 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,04 (d, J 2,8 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,89 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J 6,2 Hz, 1H), 7,29 (c, J 9,0, 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,02-6,65 (m, 2H), 4,38 (d, J 7,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,46 (d, J 4,9 Hz, 3H). MH⁺ 518.

EJEMPLO 324-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

- 5 El *Intermedio 47* (135 mg, 0,33 mmol) y piperazin-2-ona (104 mg, 1,04 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 100 °C en irradiación de microondas durante 90 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el *compuesto del título* (23 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,34 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (t, J 7,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,71 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MH⁺ 479.

EJEMPLO 33

- 15 4-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)morfolina

- El *Intermedio 47* (140 mg, 0,34 mmol) y morfolina (100 μ l, 1,14 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (*Método C*) para producir el *compuesto del título* (60 mg, 38 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,27 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MH⁺ 466.

EJEMPLO 341-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)piperazina

- El *Intermedio 46* (50 mg, 0,09 mmol) se suspendió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y se cargó en una columna SCX. La columna se enjuagó con MeOH (12 ml), después el producto se retiró mediante lavado con NH₃ 7 M en MeOH (12 ml). Los volátiles se retiraron a presión reducida para producir el *compuesto del título* (27 mg, 67 %) en forma de una goma de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7,95 (d, J 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (dd, J 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,02-6,70 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MH⁺ 464.

EJEMPLO 35

- 40 Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico

- Una mezcla del *Intermedio 55* (148 mg, 0,36 mmol) y el *Intermedio 37* (110 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (3 ml) se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (19 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido acético y se lavó con agua (20 ml), después la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 0-10 % de MeOH/DCM) y el material resultante se criodesecó en acetonitrilo/agua/metanol para dar el *compuesto del título* (30 mg, 16 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 7,4, 1 Hz), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,11 (td, 1H, J 7,5, 1,1 Hz), 6,93-6,98 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 542 (M+H)⁺, TR 1,72 minutos (pH 10) y (EN⁺) 542 (M+H)⁺, TR 1,89 minutos (pH 3).

EJEMPLO 365-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano

- Se preparó a partir del *Intermedio 29* y la sal clorhidrato de 2-oxa-5-aza-bicyclo [2,2,1]heptano de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el *Ejemplo 26*. δ_H (d₆-DMSO, 300 MHz) 8,64 (2H, s), 8,38 (1H, s), 7,56-7,53 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,38-7,26 (2H, m, incl. 7,29 ppm, 1H, t, J 7,4, 1 Hz), 7,20-7,11 (2H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 4,96 (1H, s), 4,68 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,81 (1H, dd, J 7,3, 1,3 Hz), 3,66 (1H, d, J 7,3 Hz), 3,53-3,40 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,99-1,85 (2H, m). CLEM (pH 10) MH⁺ 464,8, TR 1,83 minutos; CLEM (pH 3) MH⁺ 464,8, TR 1,65 minutos.

EJEMPLO 37

1-[5-(3-1[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de 3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo (131 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,26 mmol) en etanol (3 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1,4-dioxano (3 ml), después se añadieron el *Intermedio 7* (232 mg, 0,63 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,93 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (26 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (130 mg, 38 %) en forma de un aceite pegajoso de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,36 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J 13,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,16-3,99 (m, 3H), 3,45 (ddd, J 12,9, 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (d, J 13,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (dt, J 11,5, 4,8 Hz, 1H), 1,67 (ddtt, J 26,8, 13,3, 8,6, 4,2 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J 13,5, 9,4, 4,3 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,15 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 536, TR 2,78 minutos (100%).

EJEMPLO 38

Clorhidrato del ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxílico

El *Ejemplo 37* (125 mg, 0,23 mmol) se suspendió en THF (5 ml), se añadió una solución acuosa 6 M de NaOH (0,39 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 1 M (pH 2-3) y se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (124 mg, 87 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,07 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,84 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (d, J 13,4 Hz, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,70 (c, J 5,8 Hz, 1H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 508, TR 2,27 minutos (90%).

EJEMPLO 39

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

El *Intermedio 29* (430 mg, 0,86 mmol), el *Intermedio 56* (395 mg, 1,03 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1,72 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (35 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se purificaron por cromatografía de sílice gel, eluyendo con 80-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (217 mg, 47 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,77 (s, 2H), 8,39 (d, J 9,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,21 (t, J 7,1 Hz, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,65 (t, J 73,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (c, J 7,1 Hz, 2H), 2,87 (d, J 17,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,41 (d, J 12,5 Hz, 1H), 1,29 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 519, TR 2,67 minutos (97%).

EJEMPLO 40

Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico

El *Ejemplo 39* (200 mg, 0,39 mmol) se suspendió en THF (5 ml), después se añadió una solución acuosa 6 M de NaOH (0,64 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 1 M (pH 2-3) y se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (175 mg, 86 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,97 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,08 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J 14,2, 6,6 Hz, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,94 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,86 (d, J 17,4 Hz, 1H), 2,71-2,55 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (d, J 9,7 Hz, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 491, TR 2,06 minutos (97%).

EJEMPLO 41

Ácido *trans*-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxílico

5 El *Ejemplo 40* (160 mg, 0,33 mmol) se disolvió en una mezcla de solución acuosa 4 M de NaOH (0,5 ml), agua (5 ml) y etanol (10 ml), después se añadió paladio sobre carbono. La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno/hidrógeno y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión durante 39 h. Después, la reacción se desgasificó usando vacío/nitrógeno y se filtró a través de celite, después la
10 torta de filtro se lavó con MeOH (30 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el *compuesto del título* (47 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,91 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,30 (t, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,13 (dt, *J* 15,4, 7,1 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,92 (tt, *J* 11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (tt, *J* 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 493, TR 1,98 minutos (94%).

EJEMPLO 42

Ácido *cis*-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxílico

20 La purificación de la mezcla obtenida como se describe en el *Ejemplo 41* por HPLC preparativa (Método A) también proporcionó el *compuesto del título* (34 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,90 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,92 (t, *J* 74,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,02 (tt, *J* 9,5, 3,8 Hz, 1H), 2,65 (m, *J* 4,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,04 (c, *J* 12,3, 11,2 Hz, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 493, TR 2,11 minutos (93%).

EJEMPLO 43

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

30 Una mezcla del *Intermedio 7* (0,5 g, 1,0 mmol), el *Intermedio 57* (0,5 g, 1,8 mmol), aducto dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (30 mg, 0,04 mmol) y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, 4:1), después se trituró en éter dietílico, para dar el *compuesto del título* (0,35 g, 60 %) en
40 forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,65 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,20 (s, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 522, TR 1,62 minutos.

EJEMPLO 44

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

45 El *Ejemplo 43* (0,35 g, 0,67 mmol) se disolvió en THF (6 ml), después se añadieron agua (2 ml) e hidrato de hidróxido de litio (35 mg, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml), después la capa acuosa se neutralizó usando ácido acético. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó concienzudamente con agua y se secó para dar el *compuesto del título* (0,34 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,43 (a, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 508, TR 1,21 minutos.

EJEMPLO 45

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

60 Al *Intermedio 68* (252 mg, 0,66 mmol) se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) (52,6 mg, 0,072 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A la mezcla se añadieron una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,63 ml, 1,26 mmol) y el *Intermedio 58* (269 mg, 0,679 mmol) disuelto en tetrahydrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno y se calentó en

irradiación de microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se filtró a través de un cartucho de separación de fases. La solución se concentró al vacío para producir un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (Biotage SNAP 25 g, Isolera). La elusión en gradiente, con 50 % de acetato de etilo/isohexano a 100 % de acetato de etilo, proporcionó el *compuesto del título* (261 mg, 69 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,32 (d, J 1,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,09 (td, J 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,38 (dt, J 13,8, 4,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,21 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,31 (ddd, J 13,8, 10,8, 3,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 554,8, TR 2,4 minutos. CLEM (pH 10): MH+ m/z 554,8, TR 2,9 minutos.

EJEMPLO 46

Ácido 1-[5-(3-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Al *Ejemplo 45* (216 mg, 0,39 mmol) se añadieron tetrahidrofurano (4 ml), agua (1 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (76,4 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadió metanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. Se añadió HCl 2 M para acidificar la muestra a pH 3, después la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó con más agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se filtró a presión reducida, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por HPLC preparativa y se criodesecó en acetonitrilo/agua para dar el *compuesto del título* (87 mg, 41 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,41 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,32 (s, 0,17H, formiato), 8,27 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,19 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06 (td, J 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,32-3,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 526,8, TR 1,926 minutos, 91,0 %. CLEM (pH 10): MH+ m/z 526,8, TR 1,979 minutos, 100,0%.

EJEMPLO 47

2-[4-(3-[2-(Difluorometoxil)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]acetato de metilo

El *Intermedio 59* (300 mg, 0,74 mmol) y carbonato de cesio (723 mg, 2,2 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), después se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (78 μ l, 0,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25-100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (148 mg, 45 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,29 (d, J 2,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J 5,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 442, TR 1,18 minutos (97%).

EJEMPLO 48

4-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

El *Intermedio 59* (100 mg, 0,25 mmol) se suspendió en DCM (3 ml), después se añadió DIPEA (87 μ l, 0,49 mmol), seguido de metanosulfonato de metanosulfonilo (43 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (44,4 mg, 40 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J 9,3, 1,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,65 (t, J 73,7 Hz, 1H), 6,03 (t, J 3,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,93 (d, J 3,0 Hz, 2H), 3,48 (t, J 5,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,51 (d, J 6,3 Hz, 5H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 448, TR 1,88 minutos (98%).

EJEMPLO 49

1-[4-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]etan-1-ona

El *Intermedio 59* (100 mg, 0,25 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), después se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,49 mmol) y anhídrido acético (23 μ l, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (65 mg, 64 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,16 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,65 (td, J 73,7, 7,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J 23,2 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,22 (d, J 2,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J 2,9 Hz, 1H), 3,78 (t, J 5,1 Hz, 1H), 3,64 (t, J 5,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,14 (d, J 16,9 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 412, TR 1,73 minutos (97%).

EJEMPLO 504-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)but-3-in-2-ol

- 5 El *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol), but-3-in-2-ol (60 µl, 0,81 mmol) y trietilamina (152 µl, 1,1 mmol) se combinaron en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron CuI (10 mg, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron más but-3-in-2-ol (60 µl, 0,81 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h.
- 10 Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml), seguido de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Después el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método B). El material en bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (29 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,08 (s, 1H), 7,43 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,08-6,76 (m, 2H), 4,65 (c, J 6,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,46 (d, J 6,6 Hz, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 357, TR 2,24 minutos (95%).

EJEMPLO 51

20 N-[6-(3-1[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-3-il]-N-(metanosulfonil)metanosulfonamida

- El *Ejemplo 20* (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadió trietilamina (45 µl, 0,32 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (25 µl, 0,32 mmol), a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después durante 100 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se añadió agua (5 ml), después, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM. El material en bruto resultante se lavó con DMSO y los sólidos restantes se purificaron adicionalmente por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (16 mg, 11 %). δ_H (500 MHz, acetona-d₆) 8,86 (s, 1H), 8,71 (t, J 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J 1,7 Hz, 2H), 7,93 (dd, J 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,45-6,81 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,56 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 537, TR 3,14 minutos (100%).

EJEMPLO 523-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

- 40 Una solución del *Intermedio 20* (120 mg, 0,31 mmol) y el *Intermedio 60* (113 mg, 0,41 mmol) en una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (13 mg, 0,02 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, después, el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (110 mg, 65 %) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,21 (s, 2H), 7,48 (d, J 20,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,60 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (c, J 7,1 Hz, 2H), 4,02 (d, J 11,5 Hz, 2H), 3,67 (d, J 11,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 5H), 1,59 (t, J 3,0 Hz, 1H), 1,29 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 534, TR 2,43 minutos (95%).

EJEMPLO 53Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico

- 55 El *Ejemplo 52* (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en THF (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (0,56 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, después se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 M y se extrajo con isopropanol/cloroformo (1:1, 2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (64 mg, 96 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,32 (d, J 11,9 Hz, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,19 (t, J 7,5 Hz, 2H), 6,90 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,01 (d, J 11,6 Hz, 2H), 3,67 (d, J 11,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,46 (t, J 3,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 506, TR 1,90 minutos (97%).

EJEMPLO 54

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

- 5 Una suspensión del *Intermedio 20* (150 mg, 0,39 mmol), el *Intermedio 61* (165 mg, 0,59 mmol) y una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (0,79 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloro-paladio-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el
- 10 *compuesto del título* (140 mg, 66 %) en forma de una goma pegajosa de color gris claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,18 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,66 (dt, J 13,4, 3,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,59 (tt, J 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (dd, J 13,5, 3,2 Hz, 2H), 1,73 (cd, J 11,4, 4,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 536, TR 2,59 minutos (99%).

EJEMPLO 55

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

- 20 El *Ejemplo 54* (100 mg, 0,19 mmol) se suspendió en THF (5 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (0,93 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla se concentró al vacío, después se acidificó a pH 4-5 con HCl 1 M y se extrajo con isopropanol/cloroformo (1:1, 2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (73 mg, 77 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,30 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,26 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,90 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,75-4,63 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,65 (tt, J 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,00 (dd, J 13,4, 3,3 Hz, 2H), 1,75-1,54 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 2,05 minutos (96%).

EJEMPLO 56

Ácido 2-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico

- 35 El *Intermedio 47* (125 mg, 0,3 mmol) y clorhidrato del ácido 2-azaespiro[3,3]heptano-6-carboxílico (107 mg, 0,6 mmol) se suspendieron en DMSO (2 ml), después se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,61 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-15% de metanol en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente, eluyendo con un gradiente de 0-15% de metanol
- 40 en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (31 mg, 20%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,24 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 520, TR 1,93 minutos (95%).

EJEMPLO 57

Formiato de 5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)metil]piperazin-1-il]pirimidina

- 50 El *Intermedio 70* (109 mg, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol) se agitaron en *N,N* dimetilformamida (2 ml) durante 10 minutos, seguido de la adición de 5-(clorometil)-1H-tetrazol (28 mg, 0,23 mmol) en dos porciones, 30 minutos después. La mezcla se agitó durante 6 h, después se dejó reposar durante un fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml), después se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa acuosa se concentró y se extrajo con más EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a
- 55 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50% de MeOH en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método B), para proporcionar el *compuesto del título* (52 mg, 40%). δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,15 (s, 2H), 7,70 (d, J 10,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,4 Hz, 2H), 6,97-6,29 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,71 (s, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 547, TR 1,50 minutos (98%).

EJEMPLO 58

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirimidina

- 65 El *Intermedio 47* (130 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina (119 mg, 0,63 mmol) se suspendieron en DMSO (2 ml), después se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C

en irradiación de microondas durante un total de 75 minutos. Se añadió NMP (1 ml), después la mezcla se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método B), para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg, 13 %) en forma de un sólido vítreo de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,30 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,89 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,83 (cd, J 12,4, 4,0 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 532, TR 1,96 minutos (100%).

10 EJEMPLO 59

Ácido (3R)-1-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-carboxílico

15 El *Intermedio 47* (70 mg, 0,17 mmol), ácido (3R)-pirrolidin-3-carboxílico (25 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,5 ml) se suspendieron en NMP (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (41 mg, 50%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,35 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, J 6,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J 29 Hz, 1H), 7,17 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,94 (d, J 7,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (d, J 6,9 Hz, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 494, TR 1,90 minutos (100%).

25 EJEMPLO 60

Ácido 2-[4-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propanoico

30 El *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico (40 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,5 ml) se suspendieron en NMP (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (57 mg, 44 %) en forma de una goma de color pardo. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,32 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15-6,57 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,54 (c, J 7,1 Hz, 1H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 537, TR 1,52 minutos (100%).

40 EJEMPLO 61

Ácido (3S)-1-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-carboxílico

45 El *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol), ácido (3S)-pirrolidin-3-carboxílico (30 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,5 ml) se suspendieron en NMP (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (31 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,23 (t, J 30 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (td, J 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,69 (d, J 6,8 Hz, 2H), 3,54 (td, J 10,6, 3,9 Hz, 2H), 3,13 (p, J 6,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 494, TR 1,90 minutos (100%).

55 EJEMPLO 62

Ácido (1R,2S)-2-[[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentano-1-carboxílico

60 El *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol), ácido (1R,2S)-2-aminociclopentanocarboxílico (62 mg, 0,48 mmol) y trietilamina (0,05 g, 0,48 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. Se añadió NMP (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 17 h más. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), después la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D). El material resultante se purificó después adicionalmente por HPLC preparativa (Método B), para proporcionar el *compuesto del título* (13 mg, 11 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 9,28 (s a, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,59 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 4,22 (s,

2H), 3,18 (td, J 8,0, 5,1 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25-1,61 (m, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,10 minutos (99%).

EJEMPLO 63

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

El *Intermedio 20* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 58* (115 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,7 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más *Intermedio 58* (50 mg, 0,17 mmol), solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,24 ml) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (5 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h más. Se añadieron más *Intermedio 58* (50 mg, 0,17 mmol), solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,24 ml) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (5 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 h más. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano, seguido de 0-30 % de MeOH en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método B), para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 12 %). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 551, TR 2,75 minutos (95%).

EJEMPLO 64

Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxílico

El *Intermedio 47* (100 mg, 0,241 mmol), ácido morfolin-2-carboxílico (35 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,5 ml) se suspendieron en NMP (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 17 %). δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,29 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (t, J 7,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,49 (d, J 13,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (d, J 10,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J 8,7 Hz, 1H), 3,67 (t, J 10,5 Hz, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,09 (dd, J 13,3, 10,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 510, TR 3,00 minutos (100%).

EJEMPLO 65

Ácido (3S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-3-carboxílico

El *Intermedio 47* (109 mg, 0,26 mmol), ácido (3S)-piperidin-3-carboxílico (54 mg, 0,42 mmol), DIPEA (138 ml, 0,79 mmol) y NMP (2 ml) se añadieron a un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (0,5 ml) y agua (0,5 ml). El precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración y se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 18%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,25 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, J 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,88 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J 13,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J 13,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,19 (dd, J 13,1, 10,6 Hz, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (dd, J 12,4, 7,6 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,54 (c, J 12,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,17 minutos (100%).

EJEMPLO 66

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

El *Ejemplo 63* (25 mg, 0,05 mmol) se agitó en THF (1 ml) y MeOH (0,1 ml). Se añadieron una solución acuosa de NaOH (2M, 0,23 ml) e hidrato de hidróxido de litio (4 mg, 0,09 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h, después a 85 °C durante 18 h y después a 110 °C durante 8 h más. Se añadió más hidrato de hidróxido de litio (4 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 8 h. El disolvente orgánico se retiró al vacío y los sólidos se repartieron entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó una segunda vez con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío.

El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (17,7 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,17 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,90-6,27 (m, 2H), 4,39 (d, J 13,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,40 (t, J 10,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (m, 5H), 1,47 (dd, J 20,0, 10,0 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH^+ m/z 523, TR 2,23 minutos (100%).

EJEMPLO 67

Ácido (1R,3S)-3-([5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino)ciclopentano-1-carboxílico

El *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol) y ácido (1R,3S)-3-aminociclopentano-carboxílico (47 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en NMP (2 ml) y se calentaron en irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h, después a 150 °C durante 2 h más. Se añadió más ácido (1R,3S)-3-aminociclopentanocarboxílico (25 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (4 ml) y agua (3 ml), después la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (18 mg, 15%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,26 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,08 (m, 6H), 6,93 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,21 (c, J 7,4 Hz, 1H), 2,74 (p, J 8,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (dd, J 13,6, 6,5 Hz, 1H), 1,93 (dd, J 12,5, 5,6 Hz, 1H), 1,85 (td, J 14,7, 13,7, 6,5 Hz, 2H), 1,70 (dt, J 12,6, 9,0 Hz, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H). HPLC-EM Método A: MH^+ m/z 508, TR 3,26 minutos (100%).

EJEMPLO 68

(3R)-1-([5-(2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2,7-dimetilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-3-carboxilato de amonio

El *Intermedio 47* (115 mg, 0,28 mmol) y ácido (3R)-piperidin-3-carboxílico (107 mg, 0,83 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,83 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,36 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,12 (t, J 74 Hz, 1H), 7,27 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J 8,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J 9,1 Hz, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,49 (d, J 13,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,01 (t, J 10,9 Hz, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,27 (d, J 8,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (t, J 16,8 Hz, 1H), 1,72 (dd, J 9,6, 3,6 Hz, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,50-1,34 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH^+ m/z 508, TR 2,16 minutos (99%).

EJEMPLO 69

1-([5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino)metil)ciclopropano-1-carboxilato de amonio

El *Intermedio 47* (109 mg, 0,26 mmol), clorhidrato del ácido 1-(aminometil)ciclopropano-1-carboxílico (60 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,138 ml, 0,79 mmol) y NMP (2 ml) se añadieron a un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h. Se añadieron más clorhidrato del ácido 1-(aminometil)ciclopropano-1-carboxílico (60 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,138 ml, 0,79 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml), y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (35 mg, 27 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (250 MHz, CD_3OD) 8,20 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,21-6,56 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (c, J 3,9 Hz, 2H), 0,96 (c, J 3,9 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH^+ m/z 494, TR 1,96 minutos (99%).

EJEMPLO 70

2-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]propanoato de etilo

El *Intermedio 20* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 63* (330 mg, 0,59 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (0,6 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (15 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (102 mg, 54 %) en forma de una goma de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,64 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (t, J 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,99 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J 73,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,68 (d, J 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método A: MH^+ m/z 481, TR 3,26 minutos (93%).

EJEMPLO 71

(2S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo-1,2-a)piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-carboxilato de amonio

El *Intermedio 47* (107 mg, 0,26 mmol) y ácido (2S)-piperidin-2-carboxílico (100 mg, 0,77 mmol) se disolvieron en NMP (2 ml). Se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,83 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (40 mg, 31 %) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,39-7,12 (t, J 74 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (dd, J 11,4, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,92 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,71 (dd, J 13,0, 3,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J 13,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (dd, J 12,8, 3,5 Hz, 1H), 1,77-1,59 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,31 minutos (99%).

EJEMPLO 72

Ácido (2S)-2-[N-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]1-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-N-(metil)amino]propanoico

El *Intermedio 47* (0,1 g, 0,2 mmol), *N*-metil-L-alanina (0,02 g, 0,2 mmol), K₂CO₃ (0,08 g, 0,6 mmol) y DMF (2 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), después se extrajo con agua (5 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (5 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 mediante la adición de HCl 6 M, después se extrajeron con DCM (5 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 12%) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,36 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (t, J 7,1 Hz, 1H), 7,40-7,10 (m, 1H), 7,17 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,93 (d, J 7,0 Hz, 1H), 5,25 (c, J 7,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (d, J 7,3 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 482, TR 2,05 minutos (100%).

EJEMPLO 73

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]azetidín-3-carboxílico

El *Intermedio 47* (90 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de éster metílico del ácido azetidín-3-carboxílico (0,03 g, 0,17 mmol), K₂CO₃ (120 mg, 0,87 mmol) y DMF (1,5 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 40 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), después se extrajo con agua (10 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (10 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M. Después, la capa acuosa se extrajo en DCM (5 x 25 ml), seguido de 1:1 de isopropanol/cloroformo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se acidificó con HCl 6 M (pH 1), se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (3 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (14 mg, 16%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,27 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,88 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (d, J 8,9 Hz, 2H), 4,28 (dd, J 8,9, 6,1 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J 15,0, 8,9, 6,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 480, TR 1,78 minutos (94%).

EJEMPLO 74

Ácido (1S,3R)-3-{[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino}ciclopentano-1-carboxílico

El *Intermedio 47* (150 mg, 0,36 mmol) y ácido (1S,3R)-3-aminociclopentano-carboxílico (120 mg, 0,93 mmol) se disolvieron en NMP (2 ml) y se añadió trietilamina (130 μ l, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M a pH 6 y se extrajo en EtOAc (2 ml). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (1 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, después se añadió heptano (2 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con 1:1 de EtOAc/heptano (2 ml). El filtrado se concentró a aproximadamente la mitad del volumen y el sólido resultante se recogió por filtración, se trituró con 1:1 de DCM/heptano (2 ml) y se recogió de nuevo por filtración. Los materiales resultantes se combinaron para proporcionar el *compuesto del título* (27 mg, 15 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,21 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (t, J 7,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H),

7,06 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,00 minutos (93%).

EJEMPLO 75

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-morfolina

El *Intermedio 20* (50 mg, 0,13 mmol), morfolina (0,05 ml, 0,57 mmol), terc-butóxido sódico (40 mg, 0,42 mmol) y BINAP (15 mg, 0,02 mmol) se añadieron a tubo de microondas que contenía 1,4-dioxano (2 ml). El tubo se enjuagó con nitrógeno, después se añadió Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en irradiación de microondas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptano. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método A), para proporcionar el *compuesto del título* (11,6 mg, 23%). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,58 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,07-6,75 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,78-3,73 (m, 4H), 2,81-2,75 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 388, TR 1,97 minutos (96%).

EJEMPLO 76

(2R)-1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo-1,2-alpiridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-carboxilato de amonio

Se agitaron ácido (2R)-piperidin-2-carboxílico (37 mg, 0,29 mmol) y el *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol) en NMP (2 ml) durante 3,5 h a 80 °C. Se añadió trietilamina (0,03 g, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, después a 100 °C durante 18 h, y después a 120 °C durante 4 h. Se añadieron más ácido (2R)-piperidin-2-carboxílico (37 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,03 g, 0,29 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (15,5 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,18 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,89-6,27 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,69 (d, J 11,9 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,27 (t, J 11,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,55 (s, 2H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 508, TR 2,32 minutos (96%).

EJEMPLO 77

Ácido (2S)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxílico

El *Intermedio 7* (150 mg, 0,41 mmol) y el *Intermedio 64* (0,22 g, 0,41 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,72 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (17 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más *Intermedio 64* (108 mg, 0,20 mmol), solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,2 ml) y complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se desgasificó y se calentó durante 2,5 h. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (17,7 mg, 9 %) en forma de un sólido de color castaño. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,67 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,63-7,40 (m, 2H), 7,37-6,94 (m, 5H), 4,60 (d, J 12,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (d, J 13,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,81 (d, J 7,0 Hz, 1H), 3,56-3,41 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 496, TR 1,89 minutos (95%).

EJEMPLO 78

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-benceno-1-sulfonamida

El *Intermedio 20* (150 mg, 0,39 mmol) y ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (109 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,69 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5 % de amoníaco 7 M/metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (154 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC-EM Método C: MH+ *m/z* 458, TR 1,00 minuto (94 %).

EJEMPLO 79

N-[4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-bencenosulfonil]acetamida

5 Se añadieron cloruro de acetilo (24 µl, 0,34 mmol) y trietilamina (47 µl, 0,34 mmol) a una solución del *Ejemplo 78* (154 mg, 0,34 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadieron más cloruro de acetilo (12 µl, 0,17 mmol) y trietilamina (23 µl, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron más cloruro de acetilo (49 µl, 0,68 mmol) y trietilamina (94 µl, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se retiró y la mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5 % de amoníaco 7 M/metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (24,8 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,09 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J 19,1 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J 8,3 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,07 (td, J 8,4, 2,1 Hz, 2H), 6,94-6,24 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 500, TR 1,96 minutos (100%).

EJEMPLO 80

Ácido 3-{[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]oxi}ciclobutane-1-carboxílico

20 Se disolvieron 3-hidroxyciclobutanecarboxilato de metilo (30 mg, 0,23 mmol) e hidruro sódico (60 %, 9 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se dejaron en agitación durante 15 minutos. Después, se añadió el *Intermedio 29* (86 % puro, 80 mg, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción, después la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 31 %). δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,90 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,46-7,15 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,01 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,10 (p, J 75 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,77 (c, J 9,1, 8,7 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (cd, J 9,4, 2,5 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 481, TR 1,29 minutos.

EJEMPLO 81

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]1piridin-6-il)-N-metilpiridin-2-amina

35 El *Intermedio 73* (500 mg, 1,3 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) y se añadió metilamina (40 % en agua, 2,5 ml, 0,03 mol). La mezcla se calentó durante 1 h a 140 °C en irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color pardo claro resultante se diluyó con metanol (10 ml), después se cargó en un cartucho SCX de 5 g. Este se enjuagó con metanol, seguido de amoníaco 7 N en metanol (3 VC). Las fracciones de amoníaco se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto (540 mg). Una porción de este material (80 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (72,2 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,25 (t, J 1,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J 1,3 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,13 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,08-6,77 (m, 2H), 6,70 (dd, J 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 395, TR 1,52 minutos.

EJEMPLO 82

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de amonio

50 El *Intermedio 47* (90 mg, 0,217 mmol) y el *Intermedio 76* (116 mg, 0,65 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml), se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,87 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml), se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió más solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a pH 5 usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (2 x 10 ml), después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D), después se purificó mediante un cartucho SCX, para proporcionar el *compuesto del título* (11,4 mg, 13 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (d, J 6,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,54-6,94 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (dd, J 10,1, 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,10 (td, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dt, J 7,8, 3,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,55 (dd, J 11,1, 4,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (dt, J 8,5, 4,6 Hz, 1H), 1,41 (dt, J 10,3, 5,3 Hz, 1H), 0,65 (t, J 4,4 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 506, TR 2,09 minutos.

EJEMPLO 83

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-oxazepano-7-carboxilato de amonio

El *Intermedio 7* (135 mg, 0,37 mmol) y el *Intermedio 217* (147 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,645 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (15 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió más *Intermedio 217*, después la mezcla se desgasificó y se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (15 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla se trató de nuevo de la manera anterior y se calentó durante 3 h más a 80 °C. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,33 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,84-6,30 (m, 2H), 4,72 (dd, J 14,6, 4,6 Hz, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,60 (dd, J 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 510, TR 1,95 minutos.

EJEMPLO 84

Ácido 2-[(2*R*)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]pirrolidin-2-il]acético

El *Intermedio 29* (150 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml), después se añadieron clorhidrato del ácido (2*R*)-pirrolidin-2-ilacético (93 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (104 μ l, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con 1:1 de DCM/heptano (~3 ml) dos veces para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,54 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,23 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J 4,3 Hz, 2H), 6,94 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,05 (dd, J 15,4, 3,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (dd, J 15,6, 10,1 Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H). HPLC-EM Método E: MH⁺ *m/z* 494, TR 3,03 minutos.

EJEMPLO 85

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)azetidín-1-il]pirimidina

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,78 g, 4,93 mmol) y 5-(azetidín-3-il)-2H-1,2,3,4-tetrazol (0,8 g, 4,93 mmol) en DMF (12 ml) y se añadió K₂CO₃ (4,08 g, 29,55 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron el *Intermedio 7* (0,3 g, 0,82 mmol), una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (2,5 ml) y 1,4-dioxano (9 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina) paladio(0) (0,14 g, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de MeOH en DCM. El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (7,7 mg, 2 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 10,12 (s, 2H), 9,97 (s, 1H), 9,33 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 9,27 (d, J 9,3 Hz, 1H), 8,93-8,85 (m, 1H), 8,81-8,70 (m, 3H), 8,49 (t, J 74,0 Hz, 1H), 6,19 (t, J 8,7 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,96 (dd, J 8,4, 6,3 Hz, 2H), 5,93-5,85 (m, 1H), 4,04 (s, 3H). HPLC-EM Método E: MH⁺ *m/z* 490, TR 1,75 minutos.

EJEMPLO 86

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de amonio

Se combinaron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (147 mg, 0,93 mmol), el *Intermedio 76* (165 mg, 0,93 mmol) y K₂CO₃ (193 mg, 1,397 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante un total de 5 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió más K₂CO₃ y la mezcla se calentó durante 10 minutos a 80 °C. A la mezcla se añadieron el *Intermedio 7* (228 mg, 0,621 mmol), una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,3 ml, 0,6 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se añadió el complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (25 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió EtOAc (20 ml), después la mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera. La mezcla se extrajo con más EtOAc (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre

sulfato sódico. El producto en bruto se purificó usando un cartucho SCX. El material resultante se disolvió en THF (2 ml), se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,73 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró a sequedad y se añadió agua. La mezcla se acidificó a pH 5 usando HCl 1 M, después se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (50,5 mg, 11 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,64 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,09 (m, 5H), 7,06-7,01 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,59 (dd, J 11,1, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (dt, J 8,9, 4,8 Hz, 1H), 1,50 (dd, J 8,2, 4,1 Hz, 1H), 0,82 (t, J 4,7 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 2,02 minutos.

EJEMPLO 87

Ácido 5-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-5-azaespiro[2,4]heptano-1-carboxílico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (135 mg, 0,85 mmol), ácido 5-azaespiro[2,4]-heptano-1-carboxílico (100 mg, 0,71 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente. A la mezcla se añadieron el *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol), una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (0,8 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (40 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente y se dejó en agitación durante 18 h. Se añadió más *Intermedio 7* (50 mg, 0,135 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h más a 80 °C. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se extrajo con agua (10 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 1:1 de isopropanol/cloroformo (20 ml). El material en bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (12,8 mg, 5 %). δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,45 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J 9,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,09-6,76 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,81-3,67 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (dt, J 13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,95 (dd, J 12,8, 6,0 Hz, 1H), 1,76 (d, J 6,3 Hz, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,05 (s, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 506, TR 2,08 minutos.

EJEMPLO 88

Ácido 5-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 0,76 ml, 1,52 mmol) a una solución del *Intermedio 80* (154 mg, 0,31 mmol) en THF (2,3 ml) y MeOH (0,75 ml). La mezcla se dejó en agitación durante una noche, después se inactivó con HCl 1 M (~1,5 ml) a pH ~7. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con 9:1 de cloroformo/isopropanol (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 15 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,66 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,10 (m, 5H), 7,08-7,02 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,23-4,08 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (dd, J 8,6, 5,5 Hz, 1H), 1,29 (dd, J 8,6, 4,8 Hz, 1H), 1,18 (t, J 5,2 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 1,92 minutos.

EJEMPLO 89

(2R)-4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxilato de amonio

El *Intermedio 7* (150 mg, 0,41 mmol) y el *Intermedio 218* (324 mg, 0,61 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,715 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (17 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió más *Intermedio 218* (100 mg), junto con agua (0,5 ml) y DMSO (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Los sólidos insolubles en el límite de interfase se recogieron y se combinaron con el residuo orgánico. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (34 mg, 17 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,71 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,10 (m, 4H), 7,07-7,02 (m, 1H), 4,46 (dd, J 13,2, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,16 (dd, J 8,9, 3,3 Hz, 2H), 3,99 (dt, J 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,60 (td, J 11,9, 10,8, 2,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J 13,2, 8,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 496, TR 1,89 minutos.

EJEMPLO 90

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3,6-diazabicyclo[3,2,2]nonan-7-ona

El *Intermedio 7* (135 mg, 0,37 mmol) y el *Intermedio 219* (145 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,65 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (15 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (15 mg, 0,02 mmol) y el *Intermedio 219* (70 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se añadió DMSO (3 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración. Los sólidos se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (Método D), después por cristalización en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (15,9 mg, 8%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,07 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,85-6,49 (m, 2H), 5,06-4,96 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,74 (c, J 5,2 Hz, 1H), 3,34 (d, J 14,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J 14,2 Hz, 1H), 2,83 (d, J 5,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,98-1,74 (m, 4H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 505, TR 1,90 minutos.

EJEMPLO 91

(1R,5S,6r)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de amonio

El *Intermedio 30* (66% puro, 282 mg, 0,46 mmol), 3-azabicyclo[3,1,0]-hexano-6-carboxilato de etilo (216 mg, 1,397 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) se combinaron en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) en un tubo de microondas y la mezcla se calentó a 200 °C en irradiación de microondas con agitación durante 1 h. Se añadió más trietilamina (2 equiv.) y la mezcla se calentó durante 1,5 h más. Se añadió más trietilamina (3 equiv.) y la mezcla se calentó durante 2 h más. La mezcla se cargó en una columna SCX, enjuagando con MeOH (70 ml), seguido de amoniaco 7 N en MeOH (100 ml). La fracción de metanol se concentró al vacío y se purificó adicionalmente por SCX. Las fracciones de amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío. Las fracciones de producto en bruto se combinaron. El material resultante se disolvió en THF (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 M, después se extrajo con isopropanol/cloroformo (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (14 mg, 6%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,33 (d, J 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (dd, J 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,55-6,98 (m, 7H), 6,53 (d, J 8,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,76 (d, J 10,7 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,37 (t, J 3,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 491, TR 1,58 minutos.

EJEMPLO 92

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

El *Intermedio 81* (70% puro, 150 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (147 mg, 0,707 mmol), K_2CO_3 (130 mg, 0,943 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se cargaron en un tubo de microondas y se agitaron en un reactor de microondas a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-2% de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 14%) en forma de un cristal de color pardo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,05 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (t, J 7,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,19 (c, J 7,1 Hz, 2H), 4,02 (dt, J 13,7, 4,2 Hz, 2H), 3,21 (ddd, J 13,6, 10,9, 3,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (d, J 13,6 Hz, 3H), 1,51 (ddd, J 14,3, 10,9, 4,1 Hz, 2H), 1,32-1,22 (m, 5H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 536, TR 2,90 minutos.

EJEMPLO 93

N-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanosulfonamida

El *Intermedio 31* (143 mg, 0,43 mmol) y el *Intermedio 83* (139 mg, 0,52 mmol) se disolvieron en DMSO (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,650 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (25 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2,5 h en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en heptano seguido de 0-10 % de amoniaco/MeOH en DCM. Las fracciones impuras se purificaron por FCC, eluyendo con 0-2 % de amoniaco/MeOH en DCM. Las fracciones limpias de ambas purificaciones se combinaron para proporcionar el *compuesto del título* (81,2 mg, 38 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17 (t, J 9,2 Hz, 2H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 476, TR 1,92 minutos.

EJEMPLO 94

(1R,5S,6r)-3-[6-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridazin-3-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de amonio

Se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 0,59 ml) a una solución del *Intermedio 85* (46 %, 134 mg, 0,12 mmol) en THF (3 ml) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas, después a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se añadió DMSO (1,5 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos. Los sólidos inorgánicos se retiraron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (13,6 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,52 (s, 1H), 7,87 (dd, J 9,4, 1,5 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,57 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,02-6,70 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (d, J 10,7 Hz, 2H), 3,64 (d, J 10,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,52 (t, J 3,1 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 1,66 minutos.

EJEMPLO 95

Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxílico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,22 g, 1,39 mmol) y clorhidrato del ácido 3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxílico (0,25 g, 1,39 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió K_2CO_3 (1,15 g, 8,34 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron el *Intermedio 7* (0,5 g, 1,36 mmol), una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (2,04 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (236 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se extrajo con agua (20 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (20 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M. La capa acuosa se extrajo en 1:1 de isopropanol/cloroformo (6 x 25 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-100% de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (81,7 mg, 11%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,63 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 4H), 7,03 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (d, J 12,5 Hz, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,88 (dd, J 13,7, 4,7 Hz, 1H), 3,75 (dt, J 12,6, 5,9 Hz, 1H), 3,17 (d, J 3,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,34-1,16 (m, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 506, TR 3,13 minutos.

EJEMPLO 96

Ácido 2-[(2S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]pirrolidin-2-il]acético

El *Intermedio 29* (59%, 200 mg, 0,29 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) y se añadió clorhidrato del ácido 2-[(2S)-pirrolidin-2-il]acético (75 mg, 0,45 mmol), seguido de trietilamina (90 μ l, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml), se acidificó a pH 6 con HCl 1 M y se extrajo en EtOAc (4 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml) y se secó sobre sulfato sódico, después se añadió heptano (4 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se combinó con un segundo cultivo, que se precipitó en el filtrado. Los sólidos combinados se trituraron con DCM/heptano, seguido de EtOAc/heptano. El material resultante se combinó con un precipitado recogido de la capa acuosa, para proporcionar el *compuesto del título* (61,1 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$) 8,65 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,59-6,96 (m, 7H), 4,47-4,28 (m, 3H), 3,65-3,48 (m, 2H), 2,89 (dd, J 15,4, 3,0 Hz, 1H), 2,34-2,26 (m, 4H), 2,11-1,79 (m, 4H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 494, TR 2,06 minutos.

EJEMPLO 97

N-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]metanosulfonamida

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (96 μ l, 1,24 mmol) a una solución del *Intermedio 86* (214 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) en DCM (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno usando un baño de hielo/agua para refrigeración. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de

reacción se concentró al vacío, después se recogió en THF (4,2 ml) y MeOH (1,4 ml). Se añadió una solución acuosa de LiOH (2 M, 1,4 ml, 2,81 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH ~7 usando HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con 9:1 de cloroformo/isopropanol (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (65 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 10,87 (s a, 1H), 8,56 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (dd, J 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,61-7,46 (m, 2H), 7,34-6,97 (m, 6H), 4,38 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 459, TR 1,80 minutos.

10 EJEMPLO 98

1-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](dodiclohexil)fosfano (15 mg, 0,03 mmol) y diacetato de paladio (6 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se calentaron a 80 °C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron el *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (94 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (355 mg, 1,09 mmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 2 h. Se añadieron más diacetato de paladio (6 mg, 0,03 mmol) y [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](dodiclohexil)fosfano (15 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo, después se purificó por HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (98 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,66 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (t, J 9,0 Hz, 2H), 7,13 (t, J 7,7 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,66 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,39 (dt, J 12,2, 3,5 Hz, 2H), 2,68 (td, J 11,9, 2,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (tt, J 9,3, 4,0 Hz, 1H), 2,04 (dd, J 13,1, 2,9 Hz, 2H), 1,87 (cd, J 11,1, 3,9 Hz, 2H), 1,29 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 444, TR 2,39 minutos.

30 EJEMPLO 99

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de amonio

El *Intermedio 87* (92% puro, 272 mg, 0,49 mmol) se agitó en THF (2 ml) y agua (2 ml), después se añadió monohidrato de hidróxido de litio (41 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con MeOH. El filtrado y el sólido se combinaron de nuevo y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Método D). Un sólido precipitado se recogió de las fracciones para proporcionar el *compuesto del título* (100 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,34 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,92-6,32 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,05 (d, J 11,4 Hz, 1H), 3,66 (t, J 7,1 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,39 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 494, TR 3,42 minutos.

EJEMPLO 100

Ácido 2-[(2R)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-il]acético

El *Intermedio 29* (85 % puro, 150 mg, 0,37 mmol), clorhidrato del ácido 2-[(2R)-piperidin-2-il]acético (100 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,68 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (28,3 mg, 18 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,47 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,09-6,76 (m, 2H), 4,68 (d, J 9,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,01 (td, J 13,4, 2,7 Hz, 1H), 2,70 (dd, J 14,5, 8,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, J 14,5, 6,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 5H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,28 (s, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 2,31 minutos.

EJEMPLO 101

Ácido 5-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

El *Intermedio 29* (59%, 150 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se añadió clorhidrato del ácido 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico (60 mg, 0,33 mmol), seguido de trietilamina (70 μ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. Se añadieron más clorhidrato del ácido 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico (60 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (70 μ l,

0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante un total de 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml). La capa orgánica se descartó, después la capa acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Durante la extracción se formó un sólido y se recogió por filtración. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con EtOAc/heptano para proporcionar un sólido. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 1:1 de isopropanol/cloroformo (2 x 3 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con EtOAc/heptano para proporcionar un sólido. Los tres cultivos de sólido se combinaron y se trituraron con un mínimo de agua, para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg, 20 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,68 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 4H), 7,04 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (d, J 6,1 Hz, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,61 (d, J 10,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (d, J 8,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J 10,1 Hz, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 508, TR 2,98 minutos.

EJEMPLO 102

3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de amonio

El *Intermedio 91* (280 mg, 1,57 mmol) y el *Intermedio 29* (80%, 700 mg, 1,4 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) y se añadió K_2CO_3 (386 mg, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, después a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó por FCC, eluyendo con 0-4 % de amoniaco/metanol en DCM. El material resultante se disolvió en 1:1 de THF/agua (3 ml), después se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (14 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, después se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (128 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,31-6,98 (m, 5H), 4,38-4,12 (m, 4H), 3,63 (dd, J 12,8, 6,3 Hz, 1H), 3,43-3,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,15-1,04 (m, 1H), 0,52 (s, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 506, TR 2,15 minutos.

EJEMPLO 103

Ácido 3-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-6-carboxílico

Se disolvieron ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (100 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de 3-azabicyclo-[3,1,1]heptano-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) en etanol (5 ml) y se agitaron durante 2 h a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente. A la mezcla se añadieron el *Intermedio 7* (170 mg, 0,46 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,7 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, después se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (40 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM. El material resultante (250 mg) se disolvió en 1:1 de THF/agua (4 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), después se extrajo con agua (10 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 1:1 de isopropanol/cloroformo (20 ml), después la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por SFC preparativa quiral (Método A), eluyendo con metanol (+ 0,2 % de dietilamina) en dióxido de carbono para proporcionar los dos estereoisómeros del *compuesto del título*.

El *Isómero A* (12,8 mg, 5 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,76 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,82 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,83 (c, J 11,7 Hz, 4H), 2,77 (d, J 6,2 Hz, 2H), 2,55 (d, J 5,7 Hz, 1H), 2,45 (d, J 8,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (dd, J 9,4, 5,9 Hz, 1H). SFC-EM: MH+ m/z 506, TR 16,42 minutos.

El *Isómero B* (44,8 mg, 18 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,68 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, J 3,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,12 (m, 4H), 7,08 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,10 (d, J 11,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J 11,9 Hz, 2H), 3,12 (t, J 6,0 Hz, 1H), 2,74 (t, J 5,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 1H). SFC-EM: MH+ m/z 506, TR 17,88 minutos.

EJEMPLO 104

4-[4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazol[1,2-a]-piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexano-1-carboxilato de amonio

El *Intermedio* 93 (80% puro, 60 mg, 0,09 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (12 mg, 0,28 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se trató con más monohidrato de hidróxido de litio (12 mg, 0,28 mmol) y se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre DCM y una fase acuosa ácida. La CLEM mostró producto presente en ambas fases, por lo que las dos fases se combinaron, se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (9 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,36 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,10 (m, 6H), 7,02 (t, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,16 (ddc, *J* 23,6, 11,7, 4,4, 3,7 Hz, 1H), 2,31-2,22 (m, 4H), 2,14-1,87 (m, 5H), 1,77 (cd, *J* 12,7, 3,2 Hz, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,52 (cd, *J* 13,3, 3,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 481, TR 3,16-3,20 minutos.

EJEMPLO 105

Ácido 2-[(2S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-il]acético

El *Intermedio* 29 (150 mg, 0,37 mmol), clorhidrato del ácido 2-[(2S)-piperidin-2-il]acético (100 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,68 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 150 °C en irradiación de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (10 mg, 5 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,48 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,09-6,76 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,68 (d, *J* 11,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,02 (t, *J* 13,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* 14,4, 8,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* 14,4, 6,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,48 (d, *J* 12,9 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,32 minutos.

EJEMPLO 106

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazol[1,2-a]-piridin-6-il)pirazin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de amonio

El *Intermedio* 94 (80% puro, 0,29 g, 0,498 mmol), clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo (319 mg, 1,53 mmol), carbonato potásico (283 mg, 2,05 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se cargaron en un tubo de microondas y se agitaron en irradiación de microondas a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se separó, después el residuo inorgánico se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 5 ml). La CLEM de las capas acuosa y orgánica mostró un producto distribuido igualmente entre ambas. Las capas acuosa y orgánica se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (54 mg, 20 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,66-8,54 (m, 2H), 8,36 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* 9,4, 1,6 Hz, 1H), 7,63-7,01 (m, 5H), 6,98 (dd, *J* 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,01 (d, *J* 13,7 Hz, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,41 (t, *J* 9,9 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 508, TR 2,29 minutos.

EJEMPLO 107

5-[5-{[3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metil-5-azaespiro[2,3]hexano-1-carboxilato potásico

El *Intermedio* 98 (115 mg, 0,22 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,11 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. Después, la mezcla se calentó durante 5 h antes de añadir más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,005 ml). Se continuó calentando durante 1 h. La mezcla se filtró, pero únicamente una pequeña cantidad de sólido se recogió en el papel de filtro. El filtrado y los sólidos se combinaron de nuevo usando EtOH y éter dietílico, después la mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 1,5 ml. El precipitado resultante se filtró, pero se recuperó poco sólido. La mezcla se combinó de nuevo y se concentró a sequedad. Se añadió EtOAc (~5 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el *compuesto del título* (81 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,10-3,89 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 3,3 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,38 (d, *J* 3,4 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 506, TR 2,07 minutos.

EJEMPLO 108

1-[2-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-5-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de amonio

El *Intermedio 100* (88% puro, 48 mg, 0,08 mmol), KOH (5 mg, 0,08 mmol) y EtOH (2,5 ml) se combinaron y se agitaron a 70 °C durante una noche. Se añadió más KOH (20 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió más KOH (40 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 h. Se añadió más KOH (30 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h, después se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío, después se purificó por HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 25 % a aproximadamente un 83 % de pureza) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,79 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,53 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,49-7,16 (m, 4H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (d, J 13,6 Hz, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,17 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 2,30 minutos.

EJEMPLO 109

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato potásico

El *Intermedio 102* (78% puro, 82 mg, 0,12 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, después el residuo se trituró con EtOAc/heptano y se concentró al vacío. El sólido de color blanquecino resultante se trituró dos veces con 1:1 de MeCN/EtOAc. El sólido de color blanquecino resultante se purificó por HPLC preparativa (Método A). El sólido de color blanco resultante (25 mg) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,025 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró al vacío, después se trituró con EtOAc (5 ml), MeCN (2 ml) y heptano (1 ml). El residuo se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (13,2 mg, 20 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,18 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (dd, J 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,33-6,73 (m, 6H), 4,38 (s, 2H), 4,03-3,82 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (d, J 13,3 Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,17 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 507, TR 1,92 minutos.

EJEMPLO 110

1-[6-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato potásico

El *Intermedio 104* (139 mg, 0,26 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,13 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío, después se trituró con EtOAc (2 x 10 ml) y MeCN (2 x 10 ml). El sólido de color blanquecino en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método D). Al material resultante se añadieron isopropanol/agua (20 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,05 ml). La mezcla se calentó con una pistola de calor hasta que se observó la disolución, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (59,8 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J 2,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,32-6,76 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 3,53 (dt, J 12,4, 4,0 Hz, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (d, J 13,3 Hz, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 507, TR 2,29 minutos.

EJEMPLO 111

Ácido (1R,5S,6r)-3-[5-(3-{[1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclor[3,1,0]hexano-6-carboxílico

El *Intermedio 109* (175 mg, 0,32 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (800 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se descargó y la capa acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a sequedad. Una segunda porción del *Intermedio 109* (319 mg, 0,58 mmol) en THF (8 ml) y se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml). La capa orgánica se descargó y la capa acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a sequedad. Los dos lotes se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (56 mg, 12%) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,32 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-6,93 (m, 3H), 4,84 (c,

J 7,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J 11,4 Hz, 2H), 3,58 (d, J 10,8 Hz, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,67 (d, J 7,2 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 519, TR 2,06 minutos.

EJEMPLO 112

5

2-[[1-5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]acetato de etilo

El *Intermedio 29* (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se añadió piperidin-4-ilacetato de etilo (33 mg, 0,19 mmol), seguido de trietilamina (39 μ l, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. Una segunda porción del *Intermedio 29* (150 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) y se añadió piperidin-4-ilacetato de etilo (99 mg, 0,58 mmol), seguido de trietilamina (117 μ l, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. Las dos mezclas se combinaron, se diluyeron con EtOAc (3 ml) y se lavaron con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM, después se purificó por FCC, eluyendo con 30-100% de EtOAc en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (170 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,48 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 9,3, 1,4 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,11-6,75 (m, 2H), 4,78 (d, J 13,4 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (d, J 7,1 Hz, 2H), 2,10 (dd, J 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,82 (d, J 11,0 Hz, 2H), 1,30-1,18 (m, 5H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 536, TR 5,29 minutos.

EJEMPLO 113

3-[5-[[3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-5-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato potásico

El *Intermedio 113* (66 mg, 0,12 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (62 μ l) y la mezcla se calentó a 70 °C durante un total de 21 h. La mezcla se dejó enfriar, después se concentró. Se añadió EtOAc (~3 ml) al aceite/goma de color naranja resultante y la mezcla se sometió a ultrasonidos. Se añadió heptano (1 ml) y la mezcla se sometió adicionalmente a ultrasonidos. Usando un flujo de nitrógeno, el disolvente se retiró a un volumen restante de ~2 ml y el precipitado resultante se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* (46 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,59 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,52 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,29 (t, J 74,2 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,04 (dd, J 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,96 (d, J 11,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J 11,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J 11,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J 10,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,19-1,14 (m, 1H), 0,31 (d, J 3,1 Hz, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 506,5, TR 2,15 minutos.

EJEMPLO 114

2-[[1-5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]acetato potásico

El *Ejemplo 112* (154,5 mg, 0,29 mmol) se suspendió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (146 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el *compuesto del título* (131 mg, 83 %). δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,60 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,10 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 4,63 (d, J 13,0 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,76 (d, J 6,8 Hz, 4H), 1,00 (dd, J 12,1, 3,2 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 2,10 minutos.

EJEMPLO 115

50

3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato potásico (*Enantiómero A*)

El *Intermedio 47* (35 mg, 0,08 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se añadió el *Intermedio 116* (25 mg, 0,13 mmol), seguido de trietilamina (27 μ l, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. Una segunda porción del *Intermedio 47* (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) y se añadió el *Intermedio 116* (70 mg, 0,36 mmol), seguido de trietilamina (76 μ l, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. Las dos mezclas se combinaron, después se repartieron entre acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en acetato de etilo (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en heptano. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante un total de 7 h. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,24 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de

isopropanol/cloroformo (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol/cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. A la espuma de color amarillo resultante se añadieron isopropanol (3 ml), agua (1 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,10 ml). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (109 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,43-7,07 (m, 5H), 6,93 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (dd, J 13,5, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,61 (dt, J 12,2, 5,8 Hz, 1H), 2,62 (dt, J 13,7, 5,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61 (ddd, J 13,9, 8,6, 5,2 Hz, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,00 (dd, J 8,5, 2,8 Hz, 1H), 0,29-0,19 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 520,5, TR 2,13 minutos.

EJEMPLO 116

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato potásico (*Enantiómero B*)

El *Intermedio 47* (133 mg, 0,32 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y se añadió el *Intermedio 117* (92 mg, 0,48 mmol), seguido de trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en acetato de etilo (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en heptano. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,38 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol/cloroformo (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol/cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. A la espuma de color amarillo resultante se añadieron isopropanol (3 ml), agua (1 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,10 ml). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (114 mg, 64%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,32 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,43-7,07 (m, 5H), 6,93 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,04 (dd, J 13,5, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J 12,7, 6,0 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,64 (ddd, J 13,9, 8,5, 5,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,05 (dd, J 8,6, 2,8 Hz, 1H), 0,33 (s, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 520, TR 2,14 minutos.

EJEMPLO 117

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato potásico (*Enantiómero A*)

El *Intermedio 47* (133 mg, 0,32 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y se añadió el *Intermedio 119* (100 mg, 0,48 mmol), seguido de trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en acetato de etilo (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en heptano. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,26 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol/cloroformo (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol/cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. A la espuma de color amarillo resultante se añadieron isopropanol (3 ml), agua (1 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (84 μ l). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (87 mg, 49%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,34 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,44-7,07 (m, 5H), 6,93 (d, J 7,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J 13,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,13 (d, J 13,8 Hz, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (dc, J 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,61 (s, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 520, TR 2,21 minutos.

EJEMPLO 118

3-[5-(3-1{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato potásico (*Enantiómero B*)

El *Intermedio 47* (133 mg, 0,32 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y se añadió el *Intermedio 120* (100 mg, 0,48 mmol), seguido de trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en

irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo en acetato de etilo (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en heptano. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,33 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol/cloroformo (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol/cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. A la espuma de color amarillo resultante se añadieron isopropanol (3 ml), agua (1 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (90 µl). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (90 mg, 50%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,34 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,42-7,06 (m, 5H), 6,92 (d, J 7,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J 13,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (d, J 13,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J 13,4, 6,3 Hz, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (dc, J 12,9, 6,3 Hz, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,22 (dd, J 9,1, 4,0 Hz, 1H), 0,79-0,70 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 520, TR 2,22 minutos.

EJEMPLO 119

-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-il} acetato potásico

El *Intermedio 121* (50 mg, 0,1 mmol) se suspendió en etanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,05 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó usando HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (8,4 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,56 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,93 (t, J 74,0 Hz, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,01 (t, J 9,8 Hz, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,57 (td, J 11,9, 3,0 Hz, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,95 (dd, J 15,4, 9,6 Hz, 1H), 2,52 (dd, J 15,3, 4,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 510, TR 1,98 minutos.

EJEMPLO 120

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato potásico (*Enantiómero A*)

Una mezcla del *Intermedio 101* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 116* (150 mg, 0,78 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante un total de 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en heptano, seguido de 20 % de MeOH en EtOAc, para proporcionar 18,5 mg del éster, 11 mg del ácido deseado y 54 mg más de ácido impuro. El ácido impuro se trituró en MeCN/agua para dar un total combinado de 34 mg del ácido. Este se suspendió en isopropanol (1,5 ml) y agua (0,5 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (34 µl). La mezcla se calentó a 40 °C durante 20 minutos, hasta que el material de partida fue a solución. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg, 14 %) en forma de un sólido de color crema/pardo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,32 (d, J 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (dd, J 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,52-7,10 (m, 6H), 7,04 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (d, J 4,2 Hz, 2H), 3,22 (ddd, J 12,9, 8,2, 5,2 Hz, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,37 (dd, J 8,3, 3,9 Hz, 1H), 0,94 (dd, J 8,4, 2,8 Hz, 1H), 0,21 (dd, J 5,1, 3,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 505, TR 1,74 minutos.

EJEMPLO 121

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato potásico (*Enantiómero B*)

Una mezcla del *Intermedio 101* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 117* (150 mg, 0,78 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en heptano, seguido de 20 % de MeOH en EtOAc. El sólido de color pardo resultante (85 mg) se disolvió en metanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (246 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml), seguido de 1:1 de isopropanol/cloroformo (3 x 2 ml). La capa acuosa se concentró al vacío y el residuo se trituró con 1:1 de isopropanol/cloroformo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material se suspendió en agua con hidróxido potásico (1,1 equiv.) y se añadió isopropanol. La suspensión se calentó con una pistola de calor hasta que se disolvió todo el sólido, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se

concentró al vacío y el residuo se trituró con EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (19,7 mg, 9 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,32 (d, J 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (dd, J 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,53-7,11 (m, 6H), 7,04 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J 8,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,22 (td, J 8,1, 4,1 Hz, 1H), 2,59 (d, J 14,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,38 (s, 1H), 0,96 (d, J 8,1 Hz, 1H), 0,25 (s, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 505, TR 3,04 minutos.

EJEMPLO 122

3-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato potásico (*Enantiómero A*)

Una mezcla del *Intermedio 101* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 119* (161 mg, 0,78 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en heptano, seguido de 20 % de MeOH en EtOAc. El material resultante (83,5 mg) se disolvió en metanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (290 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se trituró con 1:1 de isopropanol/cloroformo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material se suspendió en agua con hidróxido potásico (1,1 equiv.) y se añadió isopropanol. La suspensión se calentó con una pistola de calor hasta que se disolvió todo el sólido, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (42,9 mg, 20%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (dd, J 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,53-7,10 (m, 6H), 7,04 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J 8,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,20 (d, J 13,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J 13,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (d, J 6,0 Hz, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,36 (s, 1H), 0,95 (d, J 6,4 Hz, 1H), 0,35 (s, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 505, TR 3,03 minutos.

EJEMPLO 123

3-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato potásico (*Enantiómero B*)

Una mezcla del *Intermedio 101* (150 mg, 0,39 mmol) y el *Intermedio 120* (161 mg, 0,78 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en heptano, seguido de 20 % de MeOH en EtOAc. El material resultante (64 mg) se disolvió en metanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (349 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se trituró con 1:1 de isopropanol/cloroformo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con varios disolventes (DCM, agua, MeCN, EtOAc) pero esto falló para aumentar la pureza. El material se suspendió en agua con hidróxido potásico (1,1 equiv.) y se añadió isopropanol. La suspensión se calentó con una pistola de calor hasta que se disolvió todo el sólido, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con EtOAc, para proporcionar el *compuesto del título* (35,6 mg, 17%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (dd, J 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,11 (m, 6H), 7,04 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,20 (d, J 13,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J 13,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (d, J 6,6 Hz, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,38 (s, 1H), 0,96 (s, 1H), 0,39 (s, 1H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 505, TR 3,05 minutos.

EJEMPLO 124

1-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]azepano-4-carboxilato potásico

El *Intermedio 122* (128,5 mg, 0,25 mmol) se suspendió en etanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,12 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 1 N a pH 2-3. La mezcla se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (120 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,60 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,52 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,49-7,05 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 508, TR 3,12 minutos.

EJEMPLO 1255-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

- 5 Una mezcla del *Intermedio 30* (350 mg, 0,52 mmol) y piperidina (2 ml) en un vial para microondas cerrado herméticamente se calentó en irradiación de microondas a 180 °C durante 4 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (233 mg, 74 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,20 (d, J 2,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (dd, J 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,08-6,77 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,65 (c, J 10,8, 8,3 Hz, 4H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 449, TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 126

- 15 Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fluoropiridin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

- 20 El *Intermedio 124* (82 mg, 0,15 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (74 μ l). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (74 μ l) y la mezcla se agitó a 70 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró, después se añadieron una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (2 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) y una gota de cloruro de hidrógeno 6 M. La mezcla se extrajo con una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El aceite de color amarillo resultante se sometió a ultrasonidos con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el *compuesto del título* (71 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,44 (s, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 7,85 (dd, J 14,9, 1,9 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,48-7,05 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,12 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 525, TR 2,40 minutos.

EJEMPLO 127

- 35 Ácido 2-[4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidin-1-il]acético

- 40 El *Intermedio 128* (40 mg, 0,07 mmol) se suspendió en etanol (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,03 ml). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (35,9 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,91 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, J 1,7 Hz, 2H), 7,36-6,60 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,15 (d, J 11,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,91 (dt, J 10,7, 5,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,17-1,91 (m, 4H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 507, TR 1,36 minutos.

EJEMPLO 128

- 45 (1*R*,5*S*,6*r*)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

- 50 El *Intermedio 135* (85 mg, 0,16 mmol) se disolvió en acetato de etilo (6 ml) y se añadió trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol), seguido de paladio sobre carbono (10 %, 30 mg, 0,03 mmol). El matraz se enjuagó con nitrógeno (3 veces), después hidrógeno (3 veces). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche antes de filtrarse a través de Kieselguhr. El residuo se lavó a su través con acetato de etilo (30 ml) y se concentró, para proporcionar el *compuesto del título* (35 mg, 39 %) en forma de un aceite/goma de color amarillo claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,74 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,65 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,84-3,71 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 7H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,21 (t, J 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 129

- 60 (1*R*,5*S*,6*r*)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de amonio

- 65 El *Ejemplo 128* (33 mg, 0,06 mmol) se disolvió en etanol (4 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (65 μ l) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. Se añadió más solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (13 μ l) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h, se agitó a t.a. durante 2 días, después se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y el etanol se retiró usando nitrógeno. El residuo se sometió a ultrasonidos con éter dietílico (3 ml) y acetonitrilo (1 ml). El sólido de color pardo

resultante se recogió por filtración, antes de combinarse de nuevo con el filtrado y de purificarse usando HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 38 %). δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,43-7,10 (m, 4H), 7,05 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 1,90 minutos.

EJEMPLO 130

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilmorfolin-2-carboxilato potásico

El *Intermedio 139* (47,8 mg, 0,09 mmol) se suspendió en etanol (2 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,1 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El sólido se trituró con acetato de etilo y se secó al aire, para proporcionar el *compuesto del título* (44,4 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,60 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,12 (m, 5H), 7,08 (d, J 6,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J 12,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (d, J 12,9 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,55 (dt, J 11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,81 (d, J 12,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,12 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 510, TR 1,98 minutos.

EJEMPLO 131

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-benzoato de metilo

Una mezcla del *Intermedio 7* (200 mg, 0,54 mmol), ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]-borónico (108 mg, 0,60 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,82 ml, 1,63 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) en un tubo a presión se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (22 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH 1:0 a 98:2), para proporcionar el *compuesto del título* (85 mg, 35 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,10 (d, J 8,4 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J 20,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J 19,0, 8,6 Hz, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J 6,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 423, TR 2,33 minutos.

EJEMPLO 132

Ácido (1R,4R)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]ciclohexano-1-carboxílico

A una solución del *Intermedio 141* (262 mg, 0,52 mmol) en etanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 %, 55 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno (3 veces), después se cargó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con etanol (70 ml) y se concentró al vacío. El residuo de color rosa resultante y una solución 2 M de etóxido sódico en etanol (1,23 ml) en etanol (10 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se acidificó a pH 2 usando HCl 2 M. Se añadieron agua (10 ml) y una mezcla 1:1 de isopropanol/cloroformo (30 ml). La mezcla se extrajo adicionalmente con 1:1 de isopropanol/cloroformo (30 ml). La purificación por HPLC preparativa (Método A) proporcionó el *compuesto del título* (15 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,75 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (dd, J 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,59-7,27 (m, 5H), 7,20 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,70 (tt, J 11,8, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (tt, J 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,58 (cd, J 12,8, 2,9 Hz, 2H), 1,47 (cd, J 12,8, 2,9 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 1,87 minutos.

EJEMPLO 133

Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico

La purificación por HPLC preparativa (Método A) de la mezcla en bruto resultante de la reacción realizada para preparar el *Ejemplo 132* proporcionó el *compuesto del título* (10 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,81 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (dd, J 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,63-7,25 (m, 5H), 7,20 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 490, TR 2,02 minutos.

EJEMPLO 134

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato potásico (Enantiómero A)

- 5 Una mezcla del *Intermedio 101* (200 mg, 0,52 mmol) y el *Intermedio 144* (185 mg, 1,04 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 180 °C en irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y un sólido precipitó. El sólido se lavó con acetato de etilo (20 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Método C). El sólido de color pardo claro resultante se suspendió en etanol (3 ml) y se calentó a 70 °C durante 30 minutos.
- 10 Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (1 M, 0,05 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (25,9 mg, 9 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,14 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (dd, J 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,22 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,08-6,77 (m, 2H), 6,59 (d, J 8,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,85 (d, J 10,0 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,53 (dd, J 10,2, 4,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,53 (dd, J 8,1, 3,9 Hz, 1H), 0,66 (t, J 4,4 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 491, TR 1,66 minutos.

EJEMPLO 135

- 20 1-[3-Cloro-5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]4-metilpiperidin-4-carboxilato potásico

- 25 El *Intermedio 146* (56 mg, 0,08 mmol) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (60 μ l, 0,12 mmol) se disolvieron en EtOH (2 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró mediante centrifugación al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (41 mg, 72 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,51-8,41 (m, 2H), 8,02 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48-7,08 (m, 4H), 7,00 (d, J 6,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,46 (d, J 12,7 Hz, 2H), 3,02 (t, J 10,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (d, J 12,6 Hz, 2H), 1,28-1,14 (m, 2H), 0,94 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 541, TR 2,51 minutos.

EJEMPLO 136

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilciclohexano-1-carboxilato potásico (isómero desconocido)

- 35 El *Intermedio 151* (13 mg, 0,02 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (12 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente por la noche durante 2 noches. Se añadió más solución acuosa de hidróxido potásico (5 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Se añadió más solución acuosa de hidróxido potásico (5 μ l) y la
- 40 mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación, para proporcionar el *compuesto del título* (12,7 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,02 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,46-7,10 (m, 4H), 7,05 (d, J 7,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,16 (d, J 3,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (c, J 12,4, 11,9 Hz, 2H), 1,89 (d, J 4,2 Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 3H), 1,56 (d, J 12,5 Hz, 1H), 1,50 (d, J 11,8 Hz, 1H), 0,81 (d, J 6,9 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 507, TR 2,17 minutos.

EJEMPLO 137

Ácido potasio 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]metilciclohexano-1-carboxílico

- 50 El *Intermedio 153* (21 mg, 0,03 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,02 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se calentó a 80 °C durante un total de 11 h. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (5 μ l). La mezcla se
- 55 calentó a 80 °C durante una noche, después durante 2,5 h más. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (21 mg, rendimiento del 97 % a una pureza del 90 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,91 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,85 (d, J 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (tt, J 12,0, 3,3 Hz, 1H), 1,93 (d, J 11,2 Hz, 2H), 1,73 (d, J 10,8 Hz, 2H), 1,57 (dt, J 9,1, 4,5 Hz, 1H), 1,52 (dt, J 8,3, 4,5 Hz, 1H), 1,43 (cd, J 13,1, 3,1 Hz, 2H), 1,12 (cd, J 13,2, 3,3 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 492, TR 2,01-2,07 minutos.
- 60

EJEMPLO 138

Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-1-carboxílico

5 El *Intermedio 162* (13 mg, 0,022 mmol) se suspendió en THF (0,5 ml), después se añadió agua (0,5 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (65 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. El THF se retiró al vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3 x 2 ml), seguido de 1:1 de isopropanol/cloroformo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se trituró en heptano caliente y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (7,0 mg, 55 %) en forma de un aceite de color naranja claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) (picos para el isómero principal) 8,89 (d, J 6,1 Hz, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,83 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J 8,0 Hz, 2H), 6,92 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,97-2,79 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (ddt, J 20,2, 14,8, 6,5 Hz, 1H), 2,25 (dd, J 8,2, 3,4 Hz, 1H), 1,89 (ddd, J 14,0, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,49 (dc, J 8,7, 4,4 Hz, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H), 0,84 (ddd, J 24,4, 6,5, 4,2 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 523, TR 2,11-2,13 minutos.

EJEMPLO 139

20 6-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato potásico

25 El *Intermedio 163* (38,3 mg, 0,074 mmol) se suspendió en metanol (1 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se calentó a 55 °C durante una noche y durante 2 h más, después se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (8 µl) y la mezcla se calentó a 80 °C durante un total de 29 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml), se acidificó a pH 5 usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido de color blanquecino resultante se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (17 mg, 40 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,93-8,92 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (c, J 9,3 Hz, 2H), 7,45-7,01 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (td, J 11,2, 9,9, 6,2 Hz, 1H), 1,97-1,33 (m, 7H), 1,13 (ddt, J 15,9, 10,7, 5,4 Hz, 1H), 0,83 (td, J 8,2, 6,5, 4,4 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 505, TR 2,14-2,22 minutos.

EJEMPLO 140

(1r,4r)-4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato potásico

40 El *Intermedio 166* (25 mg, 0,05 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,07 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol/cloroformo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con 10 % de isopropanol/cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Al sólido de color amarillo pálido resultante se añadieron isopropanol (1 ml), agua (0,2 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (36 µl). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación para proporcionar el *compuesto del título* (19 mg, 72 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,10 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J 9,4, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,51-7,18 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J 7,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,78 (ddd, J 12,0, 8,5, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (ddt, J 11,9, 6,8, 3,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J 10,6 Hz, 2H), 1,93 (d, J 10,7 Hz, 2H), 1,60 (cd, J 12,8, 2,8 Hz, 2H), 1,48 (cd, J 12,9, 2,9 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 493, TR 2,10 minutos.

EJEMPLO 141

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclopentano-1-carboxilato de amonio

60 El *Intermedio 171* (90%, 43 mg, 0,08 mmol) se suspendió en etanol (2 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,08 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg, 70 %) en forma de un sólido de color naranja-amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,87 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,64-3,37 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,26-1,92 (m, 5H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 481, TR 1,89 minutos.

EJEMPLO 142

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo

5 El *Intermedio 175* (541 mg, 0,98 mmol) se disolvió en metanol (50 ml), después se añadió carbón activado (500 mg) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. El aceite transparente resultante (427 mg) se disolvió en acetato de etilo (20 ml). Se añadieron paladio sobre carbono (10 %, 82,69 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (0,108 ml, 0,78 mmol). La suspensión se
10 desgasificó usando vacío/N₂/H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 4 h. La mezcla se filtró a través de celite y se trató de nuevo con paladio sobre carbono (10 %, 6,01 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (7,87 µl, 0,06 mmol), después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h más. Este proceso se repitió de nuevo y la mezcla se agitó durante 5 h más. La mezcla se
15 filtró a través de celite, después se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (390 mg, 90 %) en forma de un sólido pegajoso. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,70 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,40 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,15 (cd, J 7,1, 1,7 Hz, 2H), 2,99 (tt, J 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,07 (d, J 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 143

(1s,4s)-4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato potásico

25 El *Intermedio 167* (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,09 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol en cloroformo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol en cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se
30 secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La espuma de color amarillo pálido resultante se purificó por HPLC preparativa (Método D). El sólido de color blanquecino resultante (14 mg (48 %) del ácido libre) se disolvió en una mezcla 5:1 de isopropanol:agua (1,2 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (29 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (14 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,07 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J 9,4, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,50-6,99 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 2,73 (td, J 11,0, 9,3, 5,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (dd, J 8,4, 4,0 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,38 (td, J 12,2, 10,4, 4,1 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH⁺ m/z 493, TR 2,21 minutos.

EJEMPLO 144

40 Ácido (1r,4r)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxílico

45 Se preparó una solución de metóxido sódico en metanol (2 M) disolviendo metal de sodio (11,5 mg) en metanol seco (0,25 ml). Se añadió el *Intermedio 177* (45 mg, 0,086 mmol) en metanol seco (3 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3 usando HCl 6 M y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con 1:1 de isopropanol: cloroformo (25 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (4 mg, 10 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,05 (s a, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43-6,90 (m, 5H), 4,33 (s, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 7H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H). HPLC-EM Método B: MH⁺ m/z 507, TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 145

55 2-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexil}acetato potásico

60 El *Intermedio 180* (107 mg, 0,2 mmol) se suspendió en etanol (3 ml), se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,2 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 18 h. Se añadió más solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,02 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (97 mg, 83 %) en forma de una goma de color pardo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,80 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,30 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,89 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,08-2,81 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24-1,64 (m, 9H). HPLC-EM
65 Método D: MH⁺ m/z 525, TR 2,15 minutos.

EJEMPLO 146

3-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclopentano-1-carboxilato potásico

El *Intermedio 181* (84 mg, 0,16 mmol) se suspendió en etanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,16 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 18 h. Se añadió más solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,02 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (74 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,79 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,30 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,14 (ddd, J 22,2, 15,5, 7,9 Hz, 3H), 6,89 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,65-3,37 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,28-1,93 (m, 5H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 497, TR 1,98 minutos.

EJEMPLO 147

Formiato de 6-[2-(4-carboxi-3-metilciclohexil)pirimidin-5-il]-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-metil]-7-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-1-io

El *Ejemplo 142* (63 mg, 0,11 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (171 μ l). La mezcla de reacción calentó a 70 °C durante 27 h, después se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (171 μ l) y la mezcla se calentó durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (2 x 25 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el *compuesto del título* (5 mg, 7 %) en forma de un sólido blanquecino, en forma de una mezcla de isómeros. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,70 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,40 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,15 (cd, J 7,1, 1,7 Hz, 2H), 2,99 (tt, J 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,07 (d, J 6,8 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 551, TR 2,20, 2,23 minutos.

EJEMPLO 148

5-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de amonio

El *Intermedio 184* (69 mg, 0,13 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (150 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 usando una solución 6 M de HCl, después la fase acuosa se extrajo con 1:1 de isopropanol/ cloroformo (2 x 15 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 3 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico, después se extrajo con 1:1 de isopropanol/cloroformo (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La goma en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (68 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 9,00-8,83 (m, 2H), 8,60 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,36-6,90 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,23 (d, J 8,3 Hz, 5H), 2,12-1,14 (m, 9H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 507, TR 2,35 minutos.

EJEMPLO 149

4-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilciclohexano-1-carboxilato potásico

El *Intermedio 189* (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,39 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. Se añadió más solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,13 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2, después se repartió entre 10 % de isopropanol:cloroformo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 10 % de isopropanol:cloroformo (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El aceite de color amarillo pálido resultante (intermedio de ácido carboxílico, 37 mg, 0,07 mmol) se disolvió en una mezcla 5:1 de isopropanol:agua (1,2 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (73 μ l). La mezcla se llevó a solución con una pistola de calor, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el *compuesto del título* (34 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, DMSO-d₆) 9,03 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,35-6,94 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 4H), 1,60 (d, J 12,9 Hz, 1H), 1,39 (d, J 13,1 Hz, 1H), 1,26-1,06 (m, 1H), 0,66 (d, J 6,2 Hz, 3H). Un protón parcialmente oscurecido por pico de DMSO. HPLC-EM Método A: MH+ *m/z* 507, TR 3,04 minutos.

EJEMPLO 150

(1R,5S,6r)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

5 El *Intermedio 190* (280 mg, 0,52 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se añadió trietilamina (90 µl, 0,65 mmol), seguido de hidróxido de paladio sobre carbono (10 %, 70 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno (3 veces) e hidrógeno (3 veces). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y se lavó a su través con acetato de etilo, después el
10 filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 4 % en diclorometano) para proporcionar el *compuesto del título* (269 mg, 96 %). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 538, TR 2,59 minutos.

EJEMPLO 151

(1R,5S,6r)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato potásico

15 El *Ejemplo 150* (269 mg, 0,5 mmol) se agitó en tetrahidrofurano (5 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (5 ml) a 60 °C durante 25 h. Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 18 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se añadieron acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (10 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se ajustó a pH 4-5 usando una solución 6 M cloruro de hidrógeno. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, después se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml) y agua (2 ml) con
25 calentamiento. Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (1 M, 267 µl) y la solución se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en un aparato Genevac durante 24 h. Se añadió agua (2 ml) al aceite resultante, después la mezcla se secó en un aparato Genevac durante 2 h. Se añadió éter dietílico al sólido oleoso de color pardo resultante. La mezcla se sometió a ultrasonidos, después se trituró con una espátula. El
30 sólido de color gris/pardo claro resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 2 h, para proporcionar el *compuesto del título* (139 mg, 95 %) en forma de un sólido de color gris/pardo claro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,86 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,55 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,42-7,09 (m, 4H), 7,02 (dd, J 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 509, TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 152

Ácido (1R,4R)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilciclohexano-1-carboxílico

40 El *Intermedio 192* (100 mg, 0,19 mmol) se suspendió en etanol (2 ml) y agua (0,6 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sodico (0,5 M, 385 µl), seguido de paladio sobre carbono (10 %, 10 mg, 0,01 mmol). El matraz se sometió a tres ciclos de vacío y nitrógeno, después se cargó con hidrógeno y se agitó durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con metanol/agua (1:1, ~25 ml) y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el
45 *compuesto del título* (8 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,48-7,08 (m, 4H), 7,04 (d, J 6,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,96-1,71 (m, 6H), 1,64 (d, J 13,0 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 507, TR 2,09 minutos.

Preparación alternativa

50 Una solución del *Ejemplo 262* (20 mg, 0,046 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se trató con HCl conc. (1,5 ml) y se calentó a 70 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se aplicó a un cartucho SCX-2, eluyendo con metanol, seguido de amoníaco (3 M en MeOH). Las fracciones obtenidas se concentraron al vacío para dar el
55 *compuesto del título* (11 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 10) *m/z* 525,8 [M+H]⁺, TR 1,62 minutos.

EJEMPLO 153

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[4,1,0]heptano-7-carboxilato potásico

60 El *Intermedio 201* (12,4 mg, 23 µmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (11 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (11 µl) y la mezcla de
65 reacción se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad en un aparato Genevac para proporcionar el *compuesto del título* (13 mg, 96 %) (mezcla de isómeros que

contenía un equivalente de hidróxido potásico) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,92-8,84 (m, 2H), 8,57 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,45-7,09 (m, 4H), 7,01 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,66 (dd, J 14,9, 2,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,19-1,40 (m, 5H), 1,37-1,09 (m, 3H), 1,04-0,92 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 523, TR 2,08 minutos.

EJEMPLOS 154 Y 155

Ácido 4-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilciclohexano-1-carboxílico (Isómeros A y B)

El *Ejemplo 142* (300 mg) se sometió a SFC quiral (dióxido de carbono/etanol + 0,1 % de trietilamina) para proporcionar un material purificado (84,7 mg, un isómero, estereoquímica desconocida). Este material (78 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,71 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h, después a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2, después se repartió entre una solución al 10 % de isopropanol en cloroformo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en una solución al 10 % de isopropanol en cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El sólido de color amarillo resultante (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (método de pH bajo).

El *Ejemplo 154 (Isómero A)* (3,6 mg, 4 %) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,89 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,56 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,45-7,10 (m, 4H), 7,02 (d, J 7,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,06 (dd, J 11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (dd, J 12,6, 3,0 Hz, 1H), 1,88 (dd, J 9,6, 3,7 Hz, 2H), 1,79-1,51 (m, 3H), 0,98 (d, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 525, TR 2,10 minutos.

El *Ejemplo 155 (Isómero B)* (13,5 mg, 18 %) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,89 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,56 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,43-7,09 (m, 4H), 7,02 (d, J 6,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,93 (ddd, J 12,0, 8,3, 3,7 Hz, 1H), 2,55 (d, J 13,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,71 (dt, J 13,4, 6,8 Hz, 2H), 1,02 (d, J 6,9 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 525, TR 2,27 minutos.

EJEMPLOS 156 Y 157

Ácido 4-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metilciclohexano-1-carboxílico (Isómeros C y D)

El *Ejemplo 142* (300 mg) se sometió a SFC quiral (dióxido de carbono/etanol + 0,1 % de trietilamina) para proporcionar un material purificado (78,9 mg, un isómero, estereoquímica desconocida). Este material (72 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,65 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h, después a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 2, después se repartió entre una solución al 10 % de isopropanol en cloroformo (5 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en una solución al 10 % de isopropanol en cloroformo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El sólido de color amarillo resultante se purificó por HPLC preparativa (método de pH bajo).

El *Ejemplo 156 (Isómero C)* (7,0 mg, 10 %) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,89 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,55 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 4H), 7,01 (d, J 1,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (dd, J 12,7, 3,2 Hz, 1H), 1,87 (dd, J 9,7, 3,8 Hz, 2H), 1,71 (tt, J 15,2, 8,2 Hz, 2H), 1,67-1,52 (m, 1H), 0,97 (d, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 525, TR 2,10 minutos.

El *Ejemplo 157 (Isómero D)* (10,3 mg, 15 %) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,55 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,43-7,09 (m, 4H), 7,01 (d, J 6,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,92 (ddd, J 12,0, 8,4, 3,6 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10-1,86 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,70 (dt, J 13,4, 6,8 Hz, 2H), 1,01 (d, J 6,9 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 525, TR 2,27 minutos (98 %).

EJEMPLO 158

(1R,5S,6S)-3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]bencil[3,1,0]hexano-6-carboxilato potásico

El *Intermedio 204* (75,3 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml), después se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (85 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una mezcla 3:1 de acetato de etilo:agua (10 ml).

La fase orgánica se separó, se concentró y se diluyó en una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (10 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 2/3 usando una solución 1 M cloruro de hidrógeno y una solución acuosa saturada de carbonato sódico, después se extrajo con una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (20 ml). La fase acuosa se ajustó adicionalmente a pH 3 usando una solución acuosa saturada de carbonato sódico, después se extrajo de nuevo con una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La goma resultante se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), después se añadieron agua (0,1 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (70 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar el *compuesto del título* (46 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 11,89 (s, 1H), 8,81 (d, J 6,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J 15,8 Hz, 1H), 7,90 (t, J 9,4 Hz, 2H), 7,48-7,05 (m, 6H), 4,45 (s, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,43 (t, J 10,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (dd, J 13,7, 3,7 Hz, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,52 (t, J 2,8 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 507, TR 2,02, 2,11 minutos.

EJEMPLO 159

(4s)-1-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-6-hidroxi-4-metil-2-oxabicyclo[2,2,2]octan-3-ona

El *Intermedio 192* (50 mg, 0,03 mmol) se disolvió en etanol (1 ml). Se añadió yodo (53,4 mg, 0,21 mmol), seguido de yoduro potásico (104,8 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 h, a temperatura ambiente durante 2 días, después a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío a sequedad. La goma resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (6,8 mg, 13 %) en forma de un sólido/goma de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,21-9,03 (m, 2H), 8,99 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J 10,0 Hz, 1H), 7,45-7,02 (m, 5H), 5,27-4,99 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,35 (d, J 3,6 Hz, 3H), 2,16 (dd, J 12,2, 6,6 Hz, 1H), 1,71 (dt, J 13,5, 10,2 Hz, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,38 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,19 (d, J 43,3 Hz, 1H), 1,05 (s, 3H). HPLC-EM Método A: MH+ m/z 539, TR 3,10 minutos.

EJEMPLO 160

7-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato potásico

El *Intermedio 209* (85 mg, 0,15 mmol) se suspendió en etanol (3 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,15 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (60 mg, 68 %) en forma de un sólido de color naranja claro. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,35 (dd, J 13,7, 1,2 Hz, 2H), 8,07 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,08-6,74 (m, 2H), 4,99 (d, J 12,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J 13,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,03 (d, J 11,0 Hz, 1H), 3,98 (d, J 11,4 Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,53 (d, J 13,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 554, TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 161

5-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-2-carboxilato potásico

El *Intermedio 215* (40 mg, 0,08 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), después se añadió agua (0,2 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (76 µl). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un aparato Genevac. El sólido de color amarillo resultante se disolvió de nuevo en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (15 µl). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un aparato Genevac para proporcionar el *compuesto del título* (42 mg, 100 %) (mezcla de isómeros) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,95-8,73 (m, 2H), 8,39-8,24 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 3H), 6,92 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,30-3,01 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37-2,06 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 512, TR 1,33 minutos.

EJEMPLO 162

8-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-2-metil-2,4,8-triazaespiro[4,5]decano-1,3-diona

Se preparó a partir del *Intermedio 152* (100 mg, 0,24 mmol) y 2-metil-2,4,8-triazaespiro[4,5]decano-1,3-diona (50 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el *Método General B*. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (90 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,90 (s, 1H), 8,53 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,38 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,19 (m,

1H), 7,13 (td, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* 13,8, 3,9 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 566,8, TR 1,69 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 566,8, TR 2,23 minutos.

5 EJEMPLO 163

4-[5-(3- {[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

- 10 Se preparó a partir del *Intermedio 68* (1,00 g, 2,60 mmol) y el *Intermedio 220* (1,12 g, 3,13 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage SNAP 50g, Isolera), eluyendo con 0-6 % de EtOH/DCM. El sólido de color naranja así obtenido se trituró con éter para dar el *compuesto del título* (750 mg, 54 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (d, *J* 1,6 Hz, 2H), 8,55 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 11,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,26 (1H, t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H),
15 7,13 (td, *J* 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (cd, *J* 7,2, 1,3 Hz, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 537,8, TR 2,63 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 537,8, TR 2,93 minutos.

EJEMPLO 164

- 20 4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo

- Una solución del *Ejemplo 163* (~0,05 M, 545 mg, 1,01 mmol) en etanol se hidrogenó usando un H-Cube® (ThalesNano) a una caudal de 0,5 ml/minuto, en un modo completo de H₂ (0,1 MPa (1 bar)) a 50 °C. La retirada del etanol al vacío dio el *compuesto del título* (545 mg, 89 %) en forma de una espuma de color pálido que consistía en un par de diastereoisómeros en una proporción 3:1. δ_H (300 MHz, CD₃OD) 8,76 (s, 2H), 8,24 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,81 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (2H, cd, *J* 7,3, 1,2 Hz), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,83 (m, 8H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 539,8, TR 2,46 minutos; 539,8, TR 2,51 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 539,8, TR 2,47 minutos; 539,8, TR 2,51 minutos.

EJEMPLOS 165 Y 166

- 35 Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxílico (isómeros *cis* y *trans*)

- El *Ejemplo 164* (500 mg, 0,81 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y agua (6 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (170 mg, 4,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se ajustó a pH 3 con una solución acuosa 1 M de HCl, después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica
40 combinada se secó, se filtró y se concentró al vacío. La trituración de la espuma de color naranja resultante con acetonitrilo produjo el *compuesto del título* (250 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, consistente en un par de diastereoisómeros en una proporción 3:1. Después, los diastereoisómeros constituyentes se separaron por HPLC preparativa.

- 45 *Ejemplo 165* (isómero *trans*) (41 mg, 10 %): δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,57 (m, 4H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 511,8, TR 1,69 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 511,8, TR 1,50 minutos.

- 50 *Ejemplo 166* (isómero *cis*) (96 mg, 23 %): δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* 9,7 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (t, *J* 73,9 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 511,8, TR 1,82 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 511,8, TR 1,94 minutos.

55 EJEMPLO 167

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona

- 60 Se preparó a partir del *Intermedio 222* (70 mg, 0,21 mmol) y el *Intermedio 31* (80 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (17 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (t, *J* 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* 74,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* 7,4, 0,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ *m/z* 547,7, TR 1,99 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ *m/z* 547,7, TR 2,05 minutos.

EJEMPLO 168

(3S)-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-il}metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 152* (235 mg, 0,56 mmol) y [(3S)-morfolin-3-il]metanol (68 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el *Método General B*. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (93 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,52 (s, 2H), 8,35 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,89 (t, J 5,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,08 (d, J 11,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,14 (td, J 13,0, 3,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 500,8, TR 1,55 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 500,8, TR 1,95 minutos.

EJEMPLO 169

(3R)-{4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-il}metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 152* (230 mg, 0,55 mmol) y [(3R)-morfolin-3-il]metanol (65 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el *Método General B*. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (86 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,52 (s, 2H), 8,35 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,89 (t, J 5,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,08 (d, J 11,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,14 (td, J 13,0, 3,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 500,8, TR 1,73 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 500,8, TR 1,93 minutos.

EJEMPLO 170

Ácido (3R)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-carboxílico

El *Ejemplo 168* (150 mg, 0,30 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (355 mg, 3,03 mmol) se disolvieron en MeCN (1 ml). Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (12 mg, 0,034 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con un exceso de isopropanol y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después, la fase orgánica combinada se extrajo con NaOH al 10 % y la capa orgánica se descartó. La fase acuosa combinada se ajustó a pH 4 con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo pálido resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (45 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,55 (s, 2H), 8,40 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J 7,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,34 (m, 3H), 4,28 (d, J 12,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, J 11,7, 4,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 514,8, TR 1,77 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 514,7, TR 1,42 minutos.

EJEMPLO 171

Ácido (3S)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-3-carboxílico

Se preparó a partir del *Ejemplo 169* (120 mg, 0,240 mmol) por el método del *Ejemplo 170*. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (16 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,55 (s, 2H), 8,40 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J 7,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,34 (m, 3H), 4,28 (d, J 12,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, J 11,7, 4,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 514,6, TR 1,74 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 514,6, TR 1,42 minutos.

EJEMPLO 172

4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

Se preparó a partir de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (109 mg, 0,77 mmol) y el *Intermedio 68* (258 mg, 0,67 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El material se purificó por HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (128 mg, 48 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,21 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J 11,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 402,6, TR 1,62 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 402,6, TR 1,78 minutos.

EJEMPLO 1732-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol

5 Una mezcla del *Intermedio 68* (0,5 g, 1,543 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (0,5 g, 1,89 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,039 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc-hexano (2:1, después 3:2). El material resultante se cristalizó en éter dietílico/hexano, después se filtró. El residuo se lavó con éter dietílico y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,5 g, 90 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,97 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,60 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, J 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CLEM (pH 10): MH⁺ 443, TR 1,89 minutos.

EJEMPLO 1741-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20 Una mezcla del *Intermedio 68* (120 mg, 0,31 mmol), El *Intermedio 223* (135 mg, 0,437 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,5 mg, 0,008 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 5 h. Se añadieron más ácido borónico ácido y catalizador, después la mezcla se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando 4:1 de EtOAc-hexano, después EtOAc, para dar el *compuesto del título* (100 mg, 60 %) en forma de una goma incolora. CLEM (pH 10): MH⁺ 570, TR 1,50 minutos.

EJEMPLO 1751-[5-[3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato sódico

30 Se añadió hidróxido sódico (7 mg, 0,175 mmol) a una solución del *Ejemplo 174* (0,1 g, 0,176 mmol) en THF-MeOH-agua, 1:1:1 (4 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua, después se lavó con EtOAc. La capa acuosa se criodeseccó. El material resultante (95 mg) se purificó por HPLC para dar el *compuesto del título* (30 mg, 30 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,48 (m, 2H), 8,34 (d, J 1,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (td, J 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH⁺ 542, TR 1,44 minutos.

EJEMPLO 176Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-4-(metoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico

45 Una mezcla del *Intermedio 68* (0,2 g, 0,52 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4,4-dicarboxilato de dimetilo (0,29 g, 0,73 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,0108 g, 0,0130 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,5 ml) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético, después se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por HPLC para dar el *compuesto del título* (34 mg, 11 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,50 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,36 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (m, 4H). CLEM (pH 10): MH⁺ 570, TR 1,61 minutos.

EJEMPLO 1773-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de etilo

60 Una mezcla del *Intermedio 68* (0,16 g, 0,42 mmol), El *Intermedio 224* (0,181 g, 0,62 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,00865 g, 0,0104 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 2:1 de EtOAc-hexano. El material resultante se cristalizó en éter dietílico, después

se filtró. El residuo se lavó con éter dietílico y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,104 g, 45%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,50 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,35 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (dd, J 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,29 (dd, J 9,2, 4,4 Hz, 1H), 1,18 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,84 (dd, J 6,4, 4,6 Hz, 1H). CLEM (pH 10): MH+ 552, TR 1,63 minutos.

EJEMPLO 178

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato sódico

Se añadió hidróxido sódico (7,5 mg, 0,188 mmol) a una solución del *Ejemplo 177* (0,104 g, 0,188 mmol) en THF-MeOH-agua, 1:1:1 (4 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico, después la capa acuosa se criodesecó, para dar el *compuesto del título* (100 mg, 100 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,21 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,12 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,05 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (dd, J 7,5, 1,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,72 (dd, J 8,7, 2,9 Hz, 1H), 0,00 (dd, J 5,4, 3,2 Hz, 1H). CLEM (pH 10): MH+ 524, TR 1,56 minutos.

EJEMPLO 179

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Intermedio 7*, el *Intermedio 223* (0,6 g, 1,94 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (0,03 g, 0,04 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgaseificó y se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en columna, usando EtOAc, después 30:1 de EtOAc-MeOH, dio el *compuesto del título* (0,22 g, 30 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,65 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,92 (t, J 5,5 Hz, 1H, OH), 4,37 (m, 4H), 4,14 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,48 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,20 (m, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 552, TR 1,55 minutos.

EJEMPLO 180

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato sódico

El *Ejemplo 179* (0,22 g, 0,4 mmol) se disolvió en THF-MeOH-agua, 1:1:1 (4 ml). Se añadió hidróxido sódico (16 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (~5 ml) y se lavó con éter dietílico. El lavado de éter se descartó y la capa acuosa se filtró a través de un lecho de celite para retirar la turbidez. La solución transparente se criodesecó para dar el *compuesto del título* (175 mg, 80 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,15 (m, 1H, OH), 4,36 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,20 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH+ 524, TR 1,60 minutos.

EJEMPLO 181

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(trifluorometil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Intermedio 7* (0,34 g, 0,93 mmol), el *Intermedio 225* (0,45 g, 1,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,019 g, 0,023 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3,5 ml) en 1,4-dioxano (ml) se desgaseificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna con 4:1 de EtOAc-hexano, para dar el *compuesto del título* (0,41 g, 75 %). δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,69 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,76 (d, J 13,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 2,96 (t, J 12,4 Hz, 2H), 2,32 (m, 5H), 1,74 (td, J 13,1, 4,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 590, TR 1,74 minutos.

EJEMPLO 182

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-(trifluorometil)piperidin-4-carboxílico

El *Ejemplo 181* (0,41 g, 0,70 mmol) se disolvió en THF:MeOH:agua, 1:1:1 (6 ml), después se añadió hidrato de

hidróxido de litio (0,058 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético. El sólido de color blanco resultante se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó por succión. El sólido se disolvió en metanol caliente, después se filtró y se secó al vacío, para dar el *compuesto del título* (0,17 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,69 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,07 (m, 1H). CLEM (pH 10): MH+ 562, TR 1,93 minutos.

10 **EJEMPLO 183**

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo

15 Una mezcla del *Intermedio 68*, el *Intermedio 226* (0,35 g, 1,18 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,5 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos). El material resultante se cristalizó en éter dietílico, después se filtró. El residuo se lavó con éter dietílico y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,21 g, 50 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,55 (s, 2H), 8,38 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,23 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 558, TR 1,60 minutos.

25 **EJEMPLO 184**

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-fluoropiperidin-4-carboxilato sódico

30 El *Ejemplo 183* (0,21 g, 0,377 mmol) se disolvió en THF:MeOH:agua, 1:1:1 (5 ml). Se añadió hidróxido sódico (15 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se diluyó con agua y se criodesecó, para dar el *compuesto del título* (205 mg, 98 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,49 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH+ 530, TR 1,46 minutos.

EJEMPLO 185

40 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metoxipiperidin-4-carboxilato de metilo

45 Una mezcla del *Intermedio 7* (0,3 g, 0,8 mmol), el *Intermedio 227* (0,4 g, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,02 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (30:1 de EtOAc-MeOH), y se cristalizó en éter dietílico. El sólido se filtró, después se lavó con éter dietílico y se secó, para dar el *compuesto del título* (0,25 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (dt, J 13,1, 3,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 4H). CLEM (pH 10): MH+ 538, TR 1,51 minutos.

EJEMPLO 186

55 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metoxipiperidin-4-carboxilato sódico

60 El *Ejemplo 185* (0,25 g, 0,466 mmol) se disolvió en THF:MeOH:agua, 1:1:1 (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (18,5 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar los disolventes orgánicos, después el residuo se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se criodesecó para dar el *compuesto del título* (245 mg, 97 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 76 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH+ 524, TR 1,64 minutos.

65

EJEMPLO 187

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-fluoropiperidin-4-carboxílico

5 Una mezcla del *Intermedio 7* (0,5 g, 1,36 mmol), el *Intermedio 226* (0,6 g, 2,02 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,037 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4 ml) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2 h. Se añadió hidróxido de litio (100 mg, 2,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayoría del 1,4-dioxano, después se diluyó con agua y se neutralizó usando ácido acético. El sólido se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó por succión, para dar un material en bruto (0,7 g, ácido libre). Una porción de este material (200 mg) se purificó por HPLC para dar el *compuesto del título* (98 mg, 49 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,67 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 512, TR 1,32 minutos.

EJEMPLO 188

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-etilpiperidin-4-carboxilato de metilo

20 Una mezcla del *Intermedio 7* (0,5 g, 1,36 mmol), el *Intermedio 228* (0,6 g, 2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,037 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 4:1 de EtOAc-hexano, después EtOAc), después se cristalizó en éter dietílico. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,24 g, 30 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,65 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (d, J 13,4 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,77 (m, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 536, TR 2,37 minutos.

EJEMPLO 189

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-etilpiperidin-4-carboxílico

35 El *Ejemplo 188* (0,22 g, 0,41 mmol) e hidróxido de litio (35 mg, 0,83 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) se agitaron a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron, después el disolvente se retiró a presión reducida. El material se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (15 mg, 7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,60 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 522, TR 2,05 minutos.

EJEMPLO 190

(1R,5S)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

50 El *Intermedio 68* (305 mg, 0,80 mmol), el *Intermedio 229* (475 mg, 1,1 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (2,0 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó tres veces (evacuado y cargado de nuevo con nitrógeno). Se añadió bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio (29 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40-100 % en isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (125 mg, 28 %) (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,49 (2H, s), 8,36 (1H, dd, J 7,4, 3,4 Hz), 7,46 (1H, d, J 11,2 Hz), 7,30 (1H, t, J 7,4 Hz), 7,26 (1H, t, J 74,2 Hz), 7,20 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,14 (1H, t, J 7,4 Hz), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,47-4,43 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,28-4,24 (1H, m), 3,68 (1.5H, s), 3,64 (1.5H, s), 3,24-3,19 (1H, m), 3,05 (1H, d, J 12,6 Hz), 2,81-2,78 (1H, m), 2,63 (2H, s a), 2,28 (3H, s), 1,78-1,67 (2H, m), 1,50-1,39 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ m/z 552, TR 2,50 minutos. HPLC-EM (pH 3): MH+ m/z 552, TR 2,13 minutos.

EJEMPLO 191

(1R,5S)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-(metoxi-metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

5 El *Intermedio 55* (305 mg, 0,74 mmol), el *Intermedio 229* (475 mg, 1,1 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (2,0 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó tres veces (evacuado y cargado de nuevo con nitrógeno). Se añadió bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio (58 mg, 0,08 mmol) y la
10 mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40-100 % en isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (110 mg, 19%) (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,48 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,37-8,34 (1H, m), 7,55 (1H, d, J 11,3 Hz), 7,32-7,26 (1H, m), 7,25 (1H, t, J 74,1 Hz), 7,20-7,17 (1H, m), 7,11 (1H, td, J 7,5, 1,2 Hz), 6,97-6,93 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,47-4,45 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,27-4,22 (1H, m), 3,67 (1.5H, s), 3,63 (1.5H, s), 3,21 (3H, s), 3,21-3,17 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J 12,3, 0,5 Hz), 2,80-2,77 (1H, m), 2,62 (1H, s a), 2,53 (1H, s a), 1,78-1,66 (2H, m), 1,47-1,38 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ *m/z* 582, TR 2,64, 2,66 minutos. HPLC-EM (pH 3): MH+ *m/z* 582, TR 2,37 minutos.

EJEMPLO 192

Ácido (1R,5S)-3-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

25 El *Ejemplo 190* (85 mg, 0,14 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y agua (1 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (36 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se distribuyó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y las fase se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl 2 M, después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (55 mg, 72 %) (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en
30 forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,30 (1H, s a), 8,48 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 7,4, 1,2 Hz), 7,45 (1H, d, J 11,2 Hz), 7,32-7,26 (1H, m), 7,25 (1H, t, J 74,1 Hz), 7,19-7,16 (1H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,02-6,98 (1H, m), 4,46-4,41 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,27-4,22 (1H, m), 3,28-3,22 (1H, m), 3,02 (1H, d, J 13,0 Hz), 2,68 (1H, s a), 2,59 (2H, s a), 2,27 (3H, s), 1,77-1,66 (2H, m), 1,47-1,35 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ *m/z* 538, TR 1,48, 1,54 minutos. HPLC-EM (pH 3): MH+ *m/z* 538, TR 1,87, 1,99 minutos.

EJEMPLO 193

(1R,5S,8s)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

40 El *Intermedio 68* (350 mg, 0,91 mmol), el *Intermedio 230* (400 mg, 1,4 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (1,0 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó (evacuado y cargado de nuevo con nitrógeno 3 veces). Se añadió complejo de bis[3-(difenil-fosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (37 mg, 0,05 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 100 °C durante 18 h.
45 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 35-100 % en isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (209 mg, 42%) en forma de un aceite de color pardo. HPLC-EM (pH 10): MH+ *m/z* 552, TR 2,49 minutos.

EJEMPLO 194

Ácido (1R,5S,8s)-3-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

55 El *Ejemplo 193* (209 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y agua (3 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (64 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se distribuyó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl 2 M, después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (146 mg, 72 %) en forma de un sólido blanquecino.
60 δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,2 (1H, s a), 8,48 (2H, d, J 1,6 Hz), 8,35 (1H, d, J 7,4 Hz), 7,45 (1H, d, J 11,3 Hz), 7,32-7,26 (1H, m), 7,26 (1H, t, J 74,1 Hz), 7,20-7,10 (2H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 4,43 (2H, dd, J 13,4, 3,9 Hz), 4,33 (2H, s), 3,02 (2H, d, J 12,2 Hz), 2,68 (1H, s a), 2,59 (2H, s a), 2,27 (3H, s), 1,71-1,67 (2H, m), 1,42-1,37 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ *m/z* 538, TR 1,52 minutos. HPLC-EM (pH 3): MH+ *m/z* 538, TR 1,90 minutos.

EJEMPLO 195

Ácido (1R,5S,8e)-3-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

El *Ejemplo 192* (14 mg) se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (1,6 mg) (diastereómero individual) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,47 (2H, m), 8,36 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J 11,2 Hz), 7,30 (1H, td, J 8,2, 1,6 Hz), 7,27 (1H, t, J 74,0 Hz), 7,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,14 (1H, td, J 7,6, 1,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J 7,7, 1,3 Hz), 4,33 (2H, s), 4,22 (2H, dd, J 12,8, 2,6 Hz), 3,31 (2H, d, J 12,4 Hz), 2,63-2,60 (1H, m), 2,45 (2H, s a), 2,28 (3H, s), 1,74-1,72 (2H, m), 1,46-1,42 (2H, m). HPLC-EM (pH 10): MH+ m/z 538, TR 1,58 minutos. HPLC-EM (pH 3): MH+ m/z 538, TR 2,06 minutos.

EJEMPLO 196

(1R,6S o 1S,6R)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxilato de metilo

A una solución agitada del *Intermedio 68* (161 mg, 0,42 mmol) y el *Intermedio 231* (142 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x vacío/ N_2) y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, para dar el *compuesto del título* (276 mg, cuantitativo) en forma de un sólido oleoso de color amarillo. δ_H (DMSO- d_6) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,09-7,22 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24 (dd, 1H, J 13,9, 2,3 Hz), 3,91 (dd, 1H, J 13,7, 4,7 Hz), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,32 (dd, 1H, J 9,2, 4,5 Hz), 0,82 (dd, 1H, J 6,4, 4,7 Hz). CLEM (EN^+) 538 ($M+H^+$), TR 2,40 minutos.

EJEMPLO 197

Ácido (1R,6S o 1S,6R)-3-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-6-carboxílico

A una solución agitada del *Ejemplo 196* (223 mg, 0,42 mmol) en THF (10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (72 mg, 1,72 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido acético, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el *compuesto del título* (16 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,48 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,4 Hz), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,98-7,03 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (dd, 1H, J 13,6, 2,3 Hz), 3,89 (dd, 1H, J 13,7, 4,8 Hz), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,66-1,84 (m, 2H), 1,24 (dd, 1H, J 9,1, 4,2 Hz), 0,64-0,70 (m, 1H). CLEM (EN^+) 524 ($M+H^+$), TR 1,83 minutos.

EJEMPLO 198

(1S,5S o 1R,5R)-3-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metilo

A una solución agitada del *Intermedio 68* (163 mg, 0,42 mmol) y el *Intermedio 232* (164 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x vacío/ N_2) y se agitó a 110 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 15-100 % de EtOAc en hexano) y el material resultante se criodesecó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (68 mg, 38 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,32 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,5, 1,1 Hz), 7,01 (dd, 1H, J 7,5, 1,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 0,95 (t, 1H, J 4,9 Hz). CLEM (EN^+) 524 ($M+H^+$), TR 2,49 minutos.

EJEMPLO 199

Ácido (1S,5S o 1R,5R)-3-[5-(3-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

A una solución agitada de *Ejemplo 198* (65 mg, 0,124 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de

litio (24 mg, 0,57 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-20% de MeOH en DCM), y el material resultante se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (34 mg, 54 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,47 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,32 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,6, 1,1 Hz), 6,98-7,04 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80-3,87 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 0,68-0,82 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 510 (M+H)⁺, TR 1,82 minutos.

EJEMPLO 200

(1R o 1S)-3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo

A una solución agitada del *Intermedio 152* (250 mg, 0,60 mmol) y el *Intermedio 233* (127,5 mg, 0,72 mmol) en etanol (7 ml) se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4,5 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml), se basificó con una solución acuosa al 10 % de NaOH (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 25-85% de EtOAc en hexano) y el material resultante se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (237 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,32 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,5, 1,3 Hz), 7,01 (dd, 1H, J 7,6, 1,9 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (dd, 1H, J 11,3, 4,3 Hz), 2,22-2,30 (m, 4H), 1,52-1,59 (m, 1H), 0,95 (t, 1H, J 5,1 Hz). CLEM (EN⁺) 524 (M+H)⁺, TR 2,24 minutos.

EJEMPLO 201

Ácido (1R,5R o 1S,5S)-3-[5-(3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-5-carboxílico

A una solución agitada del *Ejemplo 200* (237 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (78 mg, 1,86 mmol) en agua (2,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético, después se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-45 % de MeOH en DCM), y el material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para obtener el *compuesto del título* (120 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H 8,48 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,33 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,12 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,98-7,02 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,60 (dd, 1H, J 11,2, 4,4 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 1,46-1,53 (m, 1H), 0,81 (t, 1H, J 4,8 Hz). CLEM (EN⁺) 510 (M+H)⁺, TR 1,74 minutos.

EJEMPLO 202

1S,6R o 1R,6S)-3-[5-(3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxilato de metilo (*Enantiómero B*)

A una solución agitada del *Intermedio 68* (163 mg, 0,42 mmol) y el *Intermedio 234* (170 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se desgaseificó (3 x vacío/N₂) y se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml), después las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 20-100 % de EtOAc en hexano) y el material resultante se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (115 mg, 50 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,98-7,03 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24 (dd, 1H, J 13,9, 2,4 Hz), 3,91 (dd, 1H, J 13,8, 4,7 Hz), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,75-1,92 (m, 2H), 1,32 (dd, 1H, J 9,1, 4,3 Hz), 0,79-0,85 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 538 (M+H)⁺, TR 2,63 minutos.

EJEMPLO 203

Ácido (1S,6R o 1R,6S)-3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-6-carboxílico (Enantiómero B)

5 A una solución agitada del *Ejemplo 202* (107 mg, 0,210 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (36 mg, 0,85 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, después se criodesecaron en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (89 mg, 85%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,48 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,3 Hz), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,5, 1,0 Hz), 6,99-7,03 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H, J 13,7, 4,7 Hz), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H) (el pico está parcialmente bajo pico de D₂O), 2,51-2,55 (m, 1H) (el pico está parcialmente bajo pico de DMSO), 2,28 (s, 3H), 1,66-1,83 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 1H), 0,63-0,71 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 524 (M+H)⁺, TR 1,39 minutos.

EJEMPLO 204

Ácido (1R,6S o 1S,6R)-3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxílico

20 A una solución agitada del *Intermedio 68* (153 mg, 0,40 mmol) y el *Intermedio 235* (192 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de fosfato potásico (3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, después se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. Después, el residuo en bruto se disolvió en THF (8 ml) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (130 mg, 3,12 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100 % de MeOH en EtOAc) y el material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para obtener el *compuesto del título* (30 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,48 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, J 7,6, 1,0 Hz), 6,98-7,03 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J 13,8 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,14 (d, 1H, J 13,8 Hz), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,03-2,16 (m, 1H), 1,59-1,83 (m, 2H), 1,22 (dd, 1H, J 9,1, 4,0 Hz), 0,69-0,77 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 524 (M+H)⁺, TR 1,53 minutos.

EJEMPLOS 205 Y 206

(1S,3R y 1R,3S)-3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo (isómeros racémicos *cis* y *trans*)

40 El *Intermedio 239* (250 mg) se separó por HPLC preparativa para producir los isómeros racémicos *cis* y *trans*.

45 El *Ejemplo 205* (isómero racémico *cis*) (33,3 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CD₃OD) 8,94 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J 74,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,15 (c, J 7,2 Hz, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23-2,31 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 3H), 1,83 (c, J 12,6 Hz, 1H), 1,41-1,69 (m, 3H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 521 (M+H)⁺, TR 2,38 minutos.

50 El *Ejemplo 206* (isómero racémico *trans*) (28,4 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. δ_H (CD₃OD) 8,94 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J 74,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,20 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 521 (M+H)⁺, TR 2,68 minutos.

EJEMPLO 207

Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxílico

60 A una solución agitada del *Intermedio 239* (49,9 mg, 0,096 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (27,3 mg, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, después se criodesecaron en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (34 mg, 72 %) (mezcla de diastereoisómeros) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (CD₃OD) 8,83-8,85 (m, 2H), 8,34-8,37 (m, 1H), 7,56 (d, 2H, J 1,2 Hz), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 3H), 6,84 (t, 1H, J 74,1 Hz), 4,35 (s, 2H), 2,72-2,97 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,23 (m, 2H), 1,85-2,03 (m, 3H), 1,40-1,64 (m, 4H). CLEM (EN⁺) 493 (M+H)⁺,

TR 1,57, 1,60 minutos.

EJEMPLO 208

5 Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxílico (diastereómero racémico *trans*)

10 A una solución agitada del *Ejemplo 206* (20,4 mg, 0,039 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (20,4 mg, 0,49 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 31 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, y se criodesecaron en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (8,9 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CD₃OD) 8,82 (s, 2H), 8,29-8,31 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 6,82 (t, 1H, *J* 73,9 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,69-2,02 (m, 4H), 1,54-1,63 (m, 3H). CLEM (EN⁺) 493 (M+H)⁺, TR 1,40 minutos.

EJEMPLO 209

20 Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxílico (diastereómero racémico *cis*)

25 A una solución agitada del *Ejemplo 205* (21,6 mg, 0,042 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (20,2 mg, 0,48 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se neutralizó usando ácido acético y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, después se criodesecaron en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (19,6 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD) 8,82 (s, 2H), 8,28-8,32 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 6,98-7,13 (m, 3H), 6,82 (t, 1H, *J* 73,9 Hz), 4,34 (s, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,29-2,44 (m, 4H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,86-2,03 (m, 3H), 1,64-1,79 (m, 1H), 1,27-1,55 (m, 3H). CLEM (EN⁺) 493 (M+H)⁺, TR 170 minutos.

EJEMPLO 210

35 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo

40 Al *Intermedio 152* (353 mg, 0,23 mmol) se añadieron etanol (5 ml), 3-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo (91,9 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice. La elución en gradiente con 35 % de acetato de etilo/isohexano a 80 % de acetato de etilo/isohexano proporcionó un aceite de color pardo pálido (144 mg, 0,26 mmol). Una porción del material en bruto (48,1 mg) se purificó por HPLC preparativa y se criodesecó en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (25,3 mg, 0,046 mmol) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,47 (d, *J* 1,7 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 11,4 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,26 (t, *J* 74,3 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 (td, *J* 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,43 (d, *J* 13,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 555, TR 2,37 minutos. CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 555, TR 2,43 minutos.

EJEMPLO 211

55 Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxílico

60 Al *Ejemplo 210* (96,2 mg, 0,17 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml, 55,5 mmol) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (39,0 mg, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, después a 70 °C durante una noche. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y de acidificar a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La mezcla se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se filtró a presión reducida. El disolvente se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa y se criodesecó en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,46 (d, *J* 1,7 Hz, 2H), 8,35 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,26 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06-1,92 (m,

1H), 1,70-1,43 (m, 3H), 1,09 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 527, TR 2,07 minutos. CLEM (pH 10): MH+ m/z 527, TR 2,05 minutos.

EJEMPLO 212

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Al *Intermedio 6* (260 mg, 0,68 mmol) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (49,1 mg, 0,067 mmol) en un vial para microondas y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A los materiales de reacción secos se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,63 ml, 1,26 mmol) y el *Intermedio 58* (269 mg, 0,68 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno, y se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 3 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano, y se filtró a través de un cartucho de separación de fases, después la solución se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice. La elución en gradiente, con 50 % de acetato de etilo/isoheptano a 100 % de acetato de etilo, proporcionó el *compuesto del título* (202 mg, 54 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (s, 2H), 8,53 (s a, 1H), 8,01 (dd, J 5,6, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J 9,7, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,11 (t, J 72,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J 4,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J 4,4 Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,14 (c, J 6,9 Hz, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H, bajo pico de agua), 2,16 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 6H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 553, TR 2,28 minutos. CLEM (pH 10): MH+ m/z 553, TR 2,52 minutos.

EJEMPLO 213

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Al *Ejemplo 212* (202 mg) se añadieron tetrahidrofurano (4 ml), agua (1 ml, 55,51 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (76,0 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se lavó con más agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se filtró a presión reducida. El disolvente se retiró al vacío para producir aceites/espumas de color pardo. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se filtró a presión reducida, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por HPLC preparativa y se criodesecó en acetonitrilo/agua, para proporcionar el *compuesto del título* (62,4 mg, 47 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,63-8,52 (m, 3H), 8,07-7,96 (m, 1H), 7,48 (c, J 9,3 Hz, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 2H), 1,14 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 525, TR 1,58 minutos. CLEM (pH 10): MH+ m/z 525, TR 1,21 minutos.

EJEMPLO 214

4-Amino-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato sódico

El *Intermedio 242* (105 mg, 0,194 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido sódico (7,70 mg, 0,194 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío, después se destiló azeotrópicamente en tolueno para dar un sólido. El residuo se trató con éter dietílico (5 ml) y se raspó. El polvo de flujo libre resultante se transfirió a un vial y se secó a alto vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (75 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,43 (s, 2H), 8,35 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,29-7,01 (m, 5H), 4,32 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH+ (527,8), TR 1,63 minutos.

EJEMPLO 215

8-[5-[3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona

El *Intermedio 68* (2,20 g, 5,71 mmol) y el *Intermedio 243* (1,91 g, 7,73 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml), después se añadieron tetraakis(trifenilfosfina)paldio(0) (198 mg, 0,171 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (8 ml, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice 100g, gradiente de 0 a 5 % de MeOH en DCM a lo largo de 15 VC). Las

fracciones de producto se concentraron al vacío. El aceite de color naranja pálido resultante (2,60 g) se purificó por cromatografía adicional (sílice 50 g, 50 % de DCM, 50 % de EtOAc, elusión isocrática) para dar el *compuesto del título* (1,10 g) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,61 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,38 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J 11,4 Hz), 7,31-6,96 (m, 4H), 7,27 (t, 1H, J 74,1 Hz), 4,90 (m a, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H). CLEM (pH 3), MH⁺ (508,8), TR 1,76 minutos.

EJEMPLO 216

2-{8-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilideno}acetato de etilo

Se disolvió fosfonoacetato de trietilo (88 μ l, 0,434 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro sódico (19 mg, 0,473 mmol, dispersión al 60 % en aceite). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió el *Ejemplo 215* (200 mg, 0,394 mmol), después la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (sílice, 50:50 de EtOAc/DCM). La goma incolora resultante se criodesecó para dar el *compuesto del título* (110 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,56 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,47 (d, 1H, J 10,4 Hz), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,79 (s a, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (c, 2H, J 7,1 Hz), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H, parcialmente oscurecido por señal de DMSO), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J 7,1 Hz). CLEM (pH10): MH⁺ (578,8), TR 2,96 minutos.

EJEMPLO 217

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de 2-(morfolin-4-il)etilo

La sal sódica del *Ejemplo 44* (200 mg, 0,378 mmol) se suspendió en diclorometano (25 ml). Se añadió una gota de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (50 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió 2-(morfolin-4-il)etanol (99 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y la capa orgánica se concentró al vacío. La cromatografía (sílice, de 0 a 10 % de MeOH en DCM), seguido de criodesecado, dio el *compuesto del título* (35 mg, 15 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,64 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,31-7,10 (m, 4H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). CLEM (pH10): MH⁺ (621,8), TR 2,01 minutos.

EJEMPLO 218

(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 54* (200 mg, 0,50 mmol) y el *Intermedio 38* (125 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación por HPLC preparativa produjo el *compuesto del título* (20 mg, 8 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,52 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,44 (s a, 1H), 8,29 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J 73,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (td, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J 7,8, 1,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,67 (m, 4H). CL-EM (pH 3): MH⁺ *m/z* 486,8, TR 1,69 minutos. CL-EM (pH 10): MH⁺ *m/z* 486,8, TR 2,00 minutos.

EJEMPLO 219

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona

Se preparó a partir del *Intermedio 6* (1,02 g, 2,66 mmol) y el *Intermedio 71* (695 mg, 3,13 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. La trituración del producto en bruto en éter dietílico produjo el *compuesto del título* (1,10 g, 86 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,01 (dd, J 5,6, 3,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,11 (t, J 73,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH⁺ *m/z* 481,6, TR 1,34 minutos. CL-EM (pH 10): MH⁺ *m/z* 481,8, TR 1,57 minutos.

EJEMPLO 220

4-[5-(3-{(S o R)-[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazor[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona (Enantiómero A)

La separación del *Ejemplo 219* (700 mg, 1,46 mmol) en sus isómeros constituyentes por HPLC preparativa quiral dio el *compuesto del título* (283 mg, 40 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,57 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,01 (dd, J 5,7, 3,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,10 (t, J 73,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J 3,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J 4,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH⁺ *m/z* 481,8, TR 1,37 minutos.

CL-EM (pH 10): MH+ m/z 481,8, TR 1,60 minutos.

EJEMPLO 221

5 4-[5-(3-{(R o S)-[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona (Enantiómero B)

La separación del *Ejemplo 219* (700 mg, 1,46 mmol) en sus isómeros constituyentes por HPLC preparativa quiral dio el *compuesto del título* (315 mg, 45%). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,56 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,01 (dd, J 5,7, 3,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,11 (t, J 73,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J 3,9 Hz, 1H), 6,18 (d, J 4,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 481,6, TR 1,37 minutos. CL-EM (pH 10) MH+ m/z 481,8, TR 1,56 minutos.

EJEMPLO 222

15 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-metoxipirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona

Se preparó a partir del *Intermedio 7* (200 mg, 0,542 mmol) y ácido [4-metoxi-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico (345 mg, 1,30 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. La purificación por HPLC preparativa produjo el *compuesto del título* (95 mg, 34 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,23 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,66 (t, J 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 9,3, 0,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (td, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 509,7, TR 1,70 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 509,8, TR 2,01 minutos.

EJEMPLO 223

25 1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-metoxipirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

30 Se preparó a partir de ácido {4-metoxi-2-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico (380 mg, 1,12 mmol) y el *Intermedio 7* (304 mg, 0,83 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (Biotage SNAP 25g, Isolera), eluyendo con 0-8% de EtOH/DCM. La concentración al vacío dio el *compuesto del título* (380 mg, 85 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,19 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,47 (dd, J 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (td, J 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (dd, J 13,1, 3,1 Hz, 2H), 1,49 (m, 2H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 538,8, TR 2,00 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 538,8, TR 2,28 minutos.

EJEMPLO 224

40 Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-metoxipirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

45 El *Ejemplo 223* (330 mg, 0,61 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y agua (4 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (104 mg, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se ajustó a pH 3 usando una solución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se redujo al vacío, para dar el *compuesto del título* (220 mg, 69 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,27 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 (t, J 73,9 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (td, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,49 (m, 2H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 524,8, TR 1,76 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 524,8, TR 1,88 minutos.

EJEMPLO 225

55 4-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

60 Se preparó a partir de ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (310 mg, 2,20 mmol) y el *Intermedio 7* (254 mg, 0,692 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (Biotage SNAP 10g, Isolera), eluyendo con 0-20% de EtOH/DCM. La concentración al vacío dio el *compuesto del título* (160 mg, 60 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,05 (d, J 0,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J 9,1, 1,5 Hz, 2H), 7,14 (td, J 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL-EM (pH 3): MH+ m/z 384,8, TR 1,45 minutos. CL-EM (pH 10): MH+ m/z 384,8, TR 1,58 minutos.

EJEMPLO 226

3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]imidazo-[1,2-a]piridin-2-il]metanol

- 5 El *Intermedio 54* (250 mg, 0,6231 mmol), ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico (262 mg, 1,246 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0,06231 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, después la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna (de 5 % a 15 % de MeOH en DCM), seguido de trituración en MeOH/DCM
- 10 en hexano, dio el *compuesto del título* (0,19 g, 64 %) en forma de un sólido puro de color gris. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,41 (d, 1H, J 7,4 Hz), 8,03 (d, 2H, J 8,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J 8,6 Hz), 7,79 (dd, 2H, J 8,5, 1,7 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (td, 1H, J 7,6, 1,3 Hz), 6,98 (m, 2H), 5,12 (t, 1H, J 5,6 Hz), 4,60 (d, 2H, J 5,6 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,27 (s, 4H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 477,6, TR 1,55 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 477,6, TR 1,93 minutos.

EJEMPLO 227

3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]imidazo[1,2-a]piridina

- 20 El *Intermedio 244* (60 mg, 0,111 mmol, 100 %masa), ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico, (44 mg, 0,222 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12,7 mg, 0,011 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C, momento en el que se la solución se volvió de color negro. La reacción se completó después de 3 h según CLEM. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc y se secó con Na₂SO₄, después se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna. La trituración del aceite de color amarillo resultante con éter dietílico dio el *compuesto del título* (40 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,60 (m, 1H), 8,49 (d, 1H, J 7,4 Hz), 8,04 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (dd, 2H, J 8,5, 1,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J 11,6 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,08 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, J 7,6, 1,4 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 616,6, TR 2,15 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 616,6, TR 2,20 minutos.

EJEMPLO 228

3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina

- 35 El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 244* y ácido [6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]borónico de acuerdo con el método del *Ejemplo 227*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,60 (d, 1H, J 1,0 Hz), 8,49 (d, 1H, J 7,4 Hz), 8,04 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (dd, 2H, J 8,5, 1,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J 11,6 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,08 (td, 1H, J 7,5, 1,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, J 7,6, 1,4 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 616,1, TR 2,07 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 616,1, TR 2,24 minutos.

EJEMPLO 229

3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[[2-(metilsulfonyl)piridin-4-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina

- 45 El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 244* y ácido [2-(metilsulfonyl)piridin-4-il]borónico de acuerdo con el método del *Ejemplo 227*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (dd, 1H, J 4,9, 0,6 Hz), 8,48 (d, 1H, J 7,4 Hz), 8,04 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J 11,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J 4,9, 1,6 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J 73,9 Hz), 7,14 (m, 1H), 7,05 (td, 1H, J 7,6, 1,2 Hz), 6,85 (dd, 1H, J 7,6, 1,5 Hz), 4,50 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 6H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 616,60, TR 2,12 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 616,60, TR 2,18 minutos.

EJEMPLO 230

3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]imidazo-[1,2-a]piridina

- 55 Se preparó a partir del *Intermedio 7* (100 mg, 0,272 mmol) y ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,56 (d, 1H, J 0,8 Hz), 7,97 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, J 1,2 Hz), 7,29 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J 7,1, 1,1 Hz), 7,05 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 443,60, TR 1,81 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 443,60, TR 2,20 minutos.

EJEMPLO 231

3-{3-[(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-6-(1-metilpirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi]fenil}oxazolidin-2-ona

5 El *Intermedio 246* (200 mg, 0,356 mmol, 100 %masa), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (115 mg, 0,5335 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0,035 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (7 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 6 h. La
10 mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El aceite en bruto de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc en hexanos (del 30 % al 100 %) y se cristalizó en EtOAc puro, para proporcionar el *compuesto del título* (106 mg) en forma de cristales de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,47 (d, 1H, J 7,2 Hz), 8,08 (d, 1H, J 2,6 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,77 (ddd, 1H, J 8,2, 2,3, 0,7 Hz), 4,43 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). CLEM (pH 3): (M+H)⁺ 564,7, TR 1,96 minutos. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ 564,8, TR 2,21
15 minutos.

EJEMPLO 232

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-(metoximetil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

20 Una mezcla del *Intermedio 55* (0,4 g, 1 mmol), el *Intermedio 57* (0,4 g, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,02 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y salmuera,
25 después la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 de EtOAc-hexano, para dar el *compuesto del título* (0,21 g, 40 %) en forma de una goma incolora. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,49 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,22 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ 570, TR
30 1,62 minutos.

EJEMPLO 233

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

35 El *Ejemplo 232* (0,2 g, 0,35 mmol) se disolvió en THF (6 ml), después se añadieron agua (2 ml) e hidrato de hidróxido de litio (30 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó durante dos días. Se añadió más hidróxido de litio (10 mg, 24 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~6 ml) y se lavó con
40 EtOAc. La capa acuosa se neutralizó cuidadosamente usando unas pocas gotas de ácido acético, después se extrajo usando EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material meloso se trituró en éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (70 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,40 (s a, 1H), 8,49 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,35 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26
45 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,97 (dd, J 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ 556, TR 2,00 minutos.

EJEMPLO 234

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-isopropilpiperidin-4-carboxilato de metilo

50 Se preparó a partir del *Intermedio 7* y el *Intermedio 248* de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (rendimiento del 20 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,29 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05
55 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,82 (d, J 4 Hz, 6H). CLEM (pH 10): MH⁺ 550, TR 2,52 minutos.

EJEMPLO 235

1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

60 Una solución del *Ejemplo 43* (1 g, 1,97 mmol) y yoduro de metilo (0,25 ml, 4,1 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C y se añadió gota a gota una solución 1 M de litio hexametildisilazano (8,0 ml, 8 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche, dejando que la temperatura se elevara lentamente a
65

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc-hexano (4:1 v/v). El residuo se cristalizó en éter dietílico/hexano, se filtró y se lavó con éter dietílico/hexano, después se secó, para dar el *compuesto del título* (0,26 g, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 8,63 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,56 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J 7,2, 7,6 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,72 (d, J 7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 536, TR 2,31 minutos.

10 **EJEMPLO 236**

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico

15 Se preparó a partir del *Intermedio 7* y el *Intermedio 250* para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 8,63 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (t, J 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) (protón de OH intercambiado). CLEM (pH 10): MH+ 510, TR 1,56 minutos.

20 **EJEMPLOS 237 A 242**

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 255* y el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método General A*.

25 Los *Ejemplos 237* y *242* se prepararon a partir de ácido (4-sulfamoilfenil)borónico y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico, respectivamente.

Los *Ejemplos 238-241* se prepararon a partir de los *Intermedios 71, 38, 256* y *37*, respectivamente.

Ejemplo	Nombre	TR de CLEM (minutos)	Masa iónica
237	4-(7-Cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)bencenosulfonamida	2,20	478
238	4-[5-(7-Cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]-metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperazin-2-ona	2,15	499
239	4-[5-(7-Cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]-metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]morfolina	2,48	486
240	7-Cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metil-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina	2,49	563
241	Ácido 1-[5-(7-cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]-metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico	1,79	528.
242	7-Cloro-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]-piridina	2,62	430

30

EJEMPLO 243

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-(metoximetil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina

35

A una solución del *Intermedio 55* (151 mg, 0,37 mmol) y el *Intermedio 256* (126 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y una solución acuosa 2 N de fosfato potásico (3 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (16 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 50-100 % de EtOAc en hexano) y el residuo se criodesecó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (87 mg, 41 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 8,56 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J

40

74,0 Hz), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,12 (td, 1H, J 7,6, 1,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J 7,7, 1,3 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,93 (t, 4H, J 4,9 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 577 (M+H)⁺, TR 2,18 minutos.

EJEMPLO 244

5

3-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-2-(piridin-4-ilmetoximetil)imidazo[1,2-a]piridina

El *Intermedio 258* se disolvió en THF (5ml) y DMF (5ml) y se enfrió en un baño de hielo. A la solución se añadió bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (1 equiv.), seguido de hidruro sódico (3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con metanol (2 ml). La mezcla de reacción se vertió en DCM/agua. Las fases orgánicas se lavaron cuatro veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-20% de metanol en DCM, seguido de cromatografía preparativa (pH 10), para proporcionar el *compuesto del título* (200 mg, 22 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,48 (d, J 6,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J 8,50 Hz, 2H), 7,05-7,22 (m, 4H), 6,94 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,71 (t, J 6,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). CLEM (EN⁺) (M+H)⁺ 358, TR 2,30 minutos.

EJEMPLO 245

20 3-{3-[(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-6-(6-metoxipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi]fenil}oxazolidin-2-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 246* y ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico de acuerdo con el *Método General A*. δ_H (DMSO-d₆) 8,39 (d, 1H, J 7,5 Hz), 8,28-8,31 (m, 1H), 7,88 (dt, 1H, J 8,6, 2,0 Hz), 7,62 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,31-6,94 (m, 5H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,50-4,38 (m, 4H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). CLEM *m/z* 592 (M+H)⁺, TR 2,55 minutos.

EJEMPLO 246

30 3-{3-[(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi]fenil}oxazolidin-2-ona

El *Ejemplo 245* (273 mg, 0,4622 mmol) se mezcló con clorhidrato de piridina (0,21 g, 1,85 mmol) y se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 160 °C. La mezcla de reacción se calentó durante 5 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se absorbió sobre sílice, después se purificó por cromatografía en columna con 5 % de DCM/MeOH a 10 % de DCM/MeOH. El sólido resultante se lavó con agua y se secó, para proporcionar el *compuesto del título* (95 mg, 35 %) en forma de un sólido pálido. CLEM *m/z* 577,6 (M+H)⁺, TR 1,81 minutos.

EJEMPLO 247

Ácido 5-(3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-{[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenoxi]-metil}imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-carboxílico

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 246* y ácido 2-carboxipiridin-5-borónico de acuerdo con el *Método General A*. CLEM *m/z* 561,7 (M-H)⁻, TR 1,87 minutos.

EJEMPLO 248

50 2-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetonitrilo

El *Intermedio 245* (387 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml) y se trató con cianuro sódico (0,045 g, 0,92 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La solución se diluyó en acetato de etilo (50 ml), después se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se filtró, después el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite transparente resultante se purificó usando cromatografía de gel de sílice para proporcionar un sólido pálido (235 mg, 62 %). Después, el *compuesto del título* se preparó haciendo reaccionar obtenido de este modo con el *Intermedio 38* de acuerdo con el *Método General A*. CLEM *m/z* 495,6 (M+H)⁺, TR 2,19 minutos.

EJEMPLO 249

{1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-methipiperidin-4-il}metanol

65 El *Intermedio 68* (0,75 g, 1,95 mmol), el *Intermedio 259* (0,700 g, 2,79 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,113 g, 0,098 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadieron 1,4-dioxano (30 ml) y una solución acuosa 2 M de

carbonato sódico (12 ml, 24 mmol), después el matraz se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El semisólido de color amarillo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida NP (SiO₂, EtOAc/hexanos, 10-100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (690 mg, 69 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,46 (s, 2H), 8,33 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,95 (s, 3H). HPLC-EM: MH+ *m/z* 512,8, TR 2,14 minutos.

10 EJEMPLO 250

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carbaldehído

15 El *Ejemplo 249* (0,62 g, 1,212 mmol) en DCM (5 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (0,6360 g, 1,455 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadieron una solución acuosa de tiosulfato sódico (5 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El sólido de color naranja en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida NP (SiO₂, EtOAc/hexanos, 5-100 %) para dar el *compuesto del título* (570 mg, 92 %) en forma de un sólido de color naranja transparente. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,52 (s, 1H), 8,49 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,34 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,07 (s, 3H). HPLC-EM: MH+ *m/z* 510,8, TR 2,18 minutos.

25 EJEMPLO 251

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-sulfonamida

30 Se preparó a partir del *Intermedio 68* (0,2 g, 0,519 mmol) y el *Intermedio 260* (0,23 g, 0,804 mmol) por el método del *Ejemplo 249*. El sólido de color blanquecino resultante se trituró con EtOAc y éter dietílico. El sólido de color blanquecino resultante (250 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida NP (SiO₂, EtOAc/hexanos, 75-100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,43 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 3H), 6,90 (t, J 74,1 Hz, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). HPLC-EM: MH+ *m/z* 547,7, TR 2,05 minutos.

EJEMPLO 252

3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metil-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il]pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina

40 Se preparó a partir del *Intermedio 68* (0,2 g, 0,519 mmol) y el *Intermedio 261* (0,23 g, 0,804 mmol) por el método del *Ejemplo 249*. El sólido de color blanquecino en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida NP (SiO₂, EtOAc/hexanos, 75-100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (168 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,59 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,43 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,02 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). HPLC-EM: *m/z* MH+ 546,6, TR 1,78 minutos.

EJEMPLO 253

N-({1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}sulfonil)acetamida

50 El *Ejemplo 251* (0,14 g, 0,256 mmol) y anhídrido acético (0,0404 g, 0,384 mmol) se suspendieron en DCM (3 ml) y se añadió cloruro de cinc (0,0011 g, 0,0077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió THF (1 ml) y el calentamiento se aumentó a 60 °C durante 1 h. Se añadieron cloruro de acetilo (0,100 ml) y una pizca de DMAP. Se añadió más cloruro de cinc (0,0011 g, 0,0077 mmol) y se continuó calentando a 60 °C durante 48 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida NP (SiO₂, MeOH/EtOAc, 0-5 %) para proporcionar el *compuesto del título* (34 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,62 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,38 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,26 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,59 (m, 2H). HPLC-EM: *m/z* MH+ 589,7, TR 1,53 minutos.

EJEMPLO 254

5-{1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-1,3,4-oxadiazol-2-ol

Se preparó a partir del *Intermedio 68* (0,2 g, 0,519 mmol) y el *Intermedio 262* (0,23 g, 0,804 mmol) por el método del *Ejemplo 249* para proporcionar el *compuesto del título* (45 mg) en forma de un sólido de color blanco después de criodesecar. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,05 (m, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,30 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). HPLC-EM: m/z MH⁺ 552,8, TR 1,85 minutos.

EJEMPLO 255

{1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il} metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 263* (0,5 g, 1,25 mmol) y el *Intermedio 259* (0,32 g, 1,25 mmol) por el método del *Ejemplo 249* para proporcionar el *compuesto del título* (630 mg) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,54 (m, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,19 (m, 3H), 1,71 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (s, 3H). HPLC-EM: m/z MH⁺ 526,8, TR 1,99 minutos.

EJEMPLO 256

1-{3-[(6-Bromo-3-{[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilamino}fenil]pirrolidin-2-ona

A una solución de 1-(3-aminofenil)pirrolidin-2-ona (105 mg, 0,60 mmol) y el *Intermedio 264* (200 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml), enfriada en un baño de hielo, se añadió en una porción borohidruro sódico (23 mg, 0,60 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se había vuelto de color naranja y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separó entre una solución acuosa de bicarbonato sódico y EtOAc. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (75 mg, 27 %) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,58 (d, 1H, J 6,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J 9,6 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,07 (td, 1H, J 7,5, 1,1 Hz), 6,98 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,02 (t, 1H, J 5,6 Hz), 4,42 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J 5,6 Hz), 3,70 (t, 2H, J 6,9 Hz), 2,43 (t, 2H, J 7,8 Hz), 2,00 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 560 (M+H)⁺, TR 2,4 minutos.

EJEMPLO 257

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-{[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)fenoxi]etil}imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del *Intermedio 246* (0,2 g, 0,36 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,43 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (41 mg, 0,036 mmol) y carbonato potásico (0,099 g, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (2M) se calentó en irradiación de microondas durante 2 h a 110 °C. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato sódico y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1-10 % de MeOH en DCM) para dar el *compuesto del título* (75 mg, 28 %). CLEM (EN⁺) 747 (M+H)⁺, TR 3,0 minutos.

EJEMPLO 258

Clorhidrato de 3-{3-[(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi}fenil]oxazolidin-2-ona

A una solución del *Ejemplo 257* (50 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se criodesecó, para proporcionar el *compuesto del título* (25 mg, 58 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,23 (m, 2H), 8,68 (m, 1H), 8,63 (d, 2H, J 1,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J 10,2 Hz), 7,29 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J 7,8, 1,5 Hz), 7,08 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H, J 8,0, 2,0 Hz), 5,25 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,02 (m, 6H), 3,19 (m, 4H). CLEM (EN⁺) 647 (M+H)⁺, TR 1,90 minutos.

EJEMPLO 259

3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

Una mezcla del *Intermedio 263* (0,50 g, 1,25 mmol), pinacol éster del ácido (1-metilpirazol-4-il)-borónico (313 mg,

1,503 mmol) y carbonato sódico (398 mg, 3,76 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (2,5 ml) se desgasificó con argón. Se añadió cloruro de trans-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (88 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla, el sólido se recogió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice gel (eluyendo con 1 % a 10 % de metanol en DCM). El material en bruto resultante se purificó mediante una columna de fase inversa C18 (12 g, eluyente: 5 % de agua a 100 % de acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el *compuesto del título* (312 mg, 62 %) en forma de una espuma de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,42 (d, J 7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J 2,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,40-7,24 (m, 4H), 7,14 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,94 (c, J 7,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,70 (d, J 7,3 Hz, 3H). CLEM (pH 10): $[M+H]^+$ 401, TR 3,503 minutos.

EJEMPLO 260

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de butilo

Una suspensión de la sal sódica del *Ejemplo 46* (207 mg, 0,38 mmol) y cloruro de tetra-*n*-butilamonio (42 mg, 1,5 mmol) en DMSO (2,5 ml) se calentó en irradiación de microondas, en un tubo cerrado herméticamente, a 180 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl (1M, 20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró. La goma de color amarillo en bruto resultante (270 mg) se purificó por HPLC preparativa dirigida por UV (método de pH 10 eluyendo con 50-65 % de disolvente B) para dar el *compuesto del título* (90 mg, 41 %) en forma de una goma incolora. δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8,39 (s 2H), 8,10 (d, 1H, J 7,3 Hz), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (t, 1H, J 7,7 Hz), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, J 74 Hz), 4,42 (t, 2H, J 4,0 Hz), 4,38 (s, 2H), 4,18 (t, 2H, J 6,4 Hz), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (d, 2H, J 13,6 Hz), 1,69 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 0,99 (t, 3H, J 7,3 Hz). HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 582,8, TR 3,04 minutos.

EJEMPLOS 261 Y 262

4-[5-[3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-1-metilciclohexanocarboxilato de metilo (isómeros *cis* y *trans*)

A una suspensión del *Intermedio 274* (300 mg, 0,56 mmol) en EtOH (25 ml), MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (30 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, después el residuo se purificó por HPLC preparativa.

El *Ejemplo 261* (isómero *cis*) (92 mg, 31 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 10) m/z 539,8 $[M+H]^+$, TR 2,69 minutos.

El *Ejemplo 262* (isómero *trans*) (20 mg, 7 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 10) m/z 539,8 $[M+H]^+$, TR 2,63 minutos.

EJEMPLO 263

Ácido *cis*-4-[5-[3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-1-metilciclohexanocarboxílico

El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Ejemplo 261* de acuerdo con el método del *Ejemplo 152*. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 525,8 $[M+H]^+$, TR 1,55 minutos.

EJEMPLO 264

Sal meglumina del ácido (8-*anti*)-3-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

Una suspensión del *Intermedio 275* (200 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) se trató con agua (1 ml) y una solución acuosa al 10 % de NaOH (210 μ l) y se calentó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido acético (2 ml) y se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con 2-metilтетрагидрофурано (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El sólido en bruto resultante se trituró en éter diisopropílico para dar el ácido carboxílico (117 mg) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,20 (s a, 1H), 8,47 (d, 1H, J 1,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J 7,3 Hz), 7,69 (d, 1H, J 6,3 Hz), 7,54 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J 74 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,45-4,38 (m, 4H), 3,02 (d, 2H, J 12 Hz), 2,68 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,04 (d, 2H, J 6 Hz). Este material se disolvió en metanol (20 ml) y MeCN (10 ml) y se trató con metilglucamina (42 mg, 211 mmol, añadido en metanol/agua, 3 ml). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (110 mg) en forma

de un sólido esponjoso pálido. CLEM (pH 10): m/z 554,8 $[M+H]^+$, TR 1,24 minutos.

EJEMPLO 265

5 (3-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-6-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 54* y ácido 2-(metilsulfonyl)piridin-5-borónico de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (38 mg, 16 %) se obtuvo en forma de un polvo de color beige. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J 8,0 Hz), 8,33 (dt, 1H, J 8,5, 1,9 Hz), 8,16 (dd, 1H, J 8,3, 0,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J 13,5 Hz), 7,26 (t, 1H, J 7,4 Hz), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,12 (t, 1H, J 5,5 Hz), 4,58 (d, 2H, J 5,5 Hz), 4,48 (s, 2H), 3,29 (s, 3H). CLEM (pH 10): m/z 460,6 $[M-OH]^+$, TR 1,74 minutos.

EJEMPLO 266

15 Metanosulfonato de 2-{1-[7-fluoro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil}fenilo

Una solución del *Intermedio 270* (90 mg, 0,26 mmol) en piridina (1 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de metanosulfonyl (59 mg, 0,51 mmol, 0,04 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió más cloruro de metanosulfonyl (22,1 mg, 0,193 mmol). Después de agitar durante 90 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice gel (eluyendo con 0,5 % a 6 % de metanol en DCM). El aceite de color amarillento aislado se liofilizó en acetonitrilo y agua para dar el *compuesto del título* (37,5 mg, 43 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM (pH 10): $[M+H]^+$ 429, TR 3,351 minutos.

EJEMPLO 267

30 Metanosulfonato de 2-{(1S o 1R)-1-[7-Fluoro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etil}fenilo

La purificación del *Ejemplo 266* racémico por HPLC preparativa SFC usando una columna Chiracel OD (50 x 266 mm) a 25 °C, eluyendo con 20 % de 2-propanol en CO_2 a 360 ml/minuto, dio el *compuesto del título* (10,1 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC quiral (Chiralcel OJ-H, 30 % de EtOH, 70 % de n-heptano, 0,1 % de dietilamina, 30 °C, 1 ml/minuto, tamaño de partícula 5 μm): TR 7,35 minutos. Rotación óptica +71,7°. CLEM (pH 10): m/z 429,6 $[M+H]^+$. TR 1,98 minutos.

EJEMPLO 268

35 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il]imidazo-[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del *Intermedio 7* y 2-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,69 g, 4,1 mmol) de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (900 mg, 80 %) se obtuvo en forma de un sólido de color rosa. HPLC-EM (pH 10): m/z 413,6 $[M+H]^+$, TR 1,96 minutos.

EJEMPLO 269

45 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il]imidazo-[1,2-a]piridina

Una solución del *Ejemplo 268* (4 g, 9,697 mmol) en MeOH (150 ml) y acetona (20 ml) a 0 °C se trató con Oxona® (peroximonosulfato potásico; 11,92 g, 19,39 mmol) en agua (100 ml). La suspensión resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Una porción del sólido de color amarillo en bruto resultante (4,4 g, 100 %) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (se obtuvieron 56 mg a partir de 130 mg de material en bruto) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 445,6 $[M+H]^+$, TR 1,54 minutos.

EJEMPLO 270

60 1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo

Se preparó a partir del *Intermedio 68* y el *Intermedio 265* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (380 mg, 39 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 507,8 $[M+H]^+$, TR 2,38 minutos.

EJEMPLO 271

1,1-Dióxido de 5-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)tetrahydro-2H-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazin-3(3aH)-ona

5 Se preparó a partir del *Intermedio 7* y el *Intermedio 266* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (20 mg, 7 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 556,2 $[M+H]^+$, TR 0,70 minutos.

EJEMPLO 272

1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-N-metoxipiperidin-4-carboxamida

15 Una solución del *Ejemplo 23* (0,108 g, 0,22 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,022 g, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,053 g, 0,26 mmol) y DIPEA (0,057 g, 0,44 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadieron más clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,10 g, 1,2 mmol) y DIPEA (300 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se trató con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el aceite de color naranja resultante se purificó por FCC (eluyendo con 3-10 % de MeOH en DCM), para dar el *compuesto del título* (4 mg, 3 %) en forma de un sólido de color naranja. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 523,8 $[M+H]^+$, TR 1,82 minutos.

EJEMPLO 273

1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-2-metil-1,4-diazepan-5-ona

25 Se preparó a partir del *Intermedio 267* y el *Intermedio 7* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (47 mg, 18%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 493,8 $[M+H]^+$, TR 1,78 minutos.

EJEMPLO 274

1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-5-ona

35 Se preparó a partir del *Intermedio 268* y el *Intermedio 7* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (46 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 493,8 $[M+H]^+$, TR 1,81 minutos.

EJEMPLO 275

1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-N-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida

45 Una solución del *Ejemplo 23* (0,138 g, 0,28 mmol) en DCM (6 ml) se trató con metanosulfonamida (0,1 g, 1,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,2 g, 1,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,033 g, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM), para dar el *compuesto del título* (38 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 571,7 $[M+H]^+$, TR 1,49 minutos.

EJEMPLO 276

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-7-fluoro-2-(metoximetil)-6-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina, sal sódica

55 Se preparó a partir del *Intermedio 55* y el *Intermedio 269* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (120 mg, 60%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): m/z 566,8 $[M+H]^+$, TR 1,73 minutos.

EJEMPLO 277

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-{2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina

65 Una mezcla del *Intermedio 29* (0,25 g, 0,56 mmol), clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]-octano (0,126 g, 0,84 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,13 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y agua (5 ml) y se calentó a 140 °C durante 4 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las

capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por FCC sobre gel de sílice (eluyendo con 0-2 % de MeOH en EtOAc), para dar el *compuesto del título* (23 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): m/z 478,8 $[M+H]^+$, TR 2,29 minutos.

5 **EJEMPLO 278**

3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]piridina

10 Se preparó a partir del *Intermedio 7* y el *Intermedio 269* de acuerdo con el *Método General A*. El *compuesto del título* (32 mg, 11%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): m/z 518,8 $[M+H]^+$, TR 1,73 minutos.

EJEMPLO 279

15 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Una solución del *Intermedio 29* (0,2 g, 0,45 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina (0,067 g, 0,59 mmol) y trietilamina (0,092 g, 0,90 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por FCC sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH en EtOAc, para dar el *compuesto del título* (30 mg, 14%) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH10): m/z 480,8 $[M+H]^+$, TR 2,13 minutos.

EJEMPLO 280

25 1-(5-{3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del *Ejemplo 7* y clorhidrato de pirrolidin-3-carboxilato de etilo de acuerdo con el *Método General B*. El *compuesto del título* (31 mg, 11 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): m/z 508,80 $[M+H]^+$, TR 2,47 minutos.

30 **EJEMPLO 281**

Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico

35 A una solución del *Ejemplo 280* (0,11 g, 0,22 mmol) en THF (12 ml) y agua (4 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,22 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a t.a. y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (18 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): m/z 480,8 $[M+H]^+$, TR 1,37 minutos.

40 **EJEMPLO 282**

Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)azetidín-3-carboxílico

45 Se preparó a partir del *Intermedio 29* y ácido azetidín-3-carboxílico de acuerdo con el *Método General B*. El *compuesto del título* (62 mg, 30 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HPLC-EM (pH 10): MH^+ m/z 466,0 $[M+H]^+$, TR 1,24 minutos.

EJEMPLO 283

50 1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

El *Intermedio 263* (500 mg, 1,25 mmol) y el *Intermedio 58* (514 mg, 1,75 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml), después se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg, 0,0626 mmol) y una solución acuosa 2,0 M de carbonato sódico (8 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, gradiente de 40 a 80 % de EtOAc en isohexanos) dio el *compuesto del título* (470 mg, 66 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,48 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,54 (dd, 1H, J 7,5, 1,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,09 (t, 1H, J_{H-F} 73,9 Hz), 4,92 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,14 (c, 2H, J 7,1 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,69 (d, 3H, J 7,3 Hz), 1,43 (m, 2H), 1,21 (m, 6 H). CLEM (pH 10) MH^+ (568,8), TR 2,99 minutos.

EJEMPLO 284

Ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

El *Ejemplo 283* (75 mg, 0,18 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió agua (0,5 ml), seguido de LiOH.H₂O (30 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 h, después se añadió metanol (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se criodesecó. El sólido resultante se trató con ácido acético (100 µl) en DMSO (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla se trató con sílice, después se criodesecó para retirar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía (de 5 a 15 % de MeOH en CH₂Cl₂), después se criodesecó en MeCN/agua durante una noche, para dar el *compuesto del título* (36 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,30 (s a, 1H), 8,40 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,27 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J 7,5, 1,7 Hz), 7,26 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J 74,0 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,21 (dt, 2H, J 13,4, 4,1 Hz), 3,27 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J 7,3 Hz), 1,32 (m, 2H), 1,12 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ (540,8), TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 285

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-ona

El *Intermedio 68* (1,00 g, 2,60 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-ona (0,945 g, 3,12 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,150 g, 0,130 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml) y se añadió una solución acuosa 2,0 M de carbonato sódico (8 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (150 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó en EtOAc:isohexanos (1:2, 30 ml) para dar el *compuesto del título* (1,05 g, 2,18 mmol) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,58 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,10 (t, 4H, J 6,1 Hz), 2,44 (t, 4H, J 6,2 Hz), 2,28 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ (482,8), TR 2,08 minutos.

EJEMPLO 286

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-ol

El *Ejemplo 285* (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de metilmagnesio (114 µl, 0,34 mmol, 3,00M) y la mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (sílice, de 50 a 80 % de EtOAc en isohexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío y se trituraron con éter dietílico. El sólido de color blanco resultante se secó al vacío para dar el *producto del título* (35 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,46 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,34 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (m, 4H), 1,15 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ (498,8), TR 2,21 minutos.

EJEMPLO 287

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

El *Ejemplo 285* (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (51 µl, 0,35 mmol), seguido de fluoruro de cesio (52 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una solución 2 M de HCl (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se basificó con una solución saturada de carbonato sódico (3 ml), después se extrajo con EtOAc (75 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el *compuesto del título* (45 mg, 26 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,09 (m, 1H), 7,06 (t, 1H, J 73,9 Hz), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH+ (552,7), TR 2,48 minutos.

EJEMPLO 288

Ácido (3R)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-3-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio 7* (500 mg, 1,36 mmol) y el *Intermedio 276* (470 mg, 1,63 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (178 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H

(300 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,28 (t, 1H, J 74,0 Hz), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). CLEM (pH 10): MH⁺ (494,8), TR 1,55 minutos.

5 **EJEMPLO 289**

Ácido 3(S)-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-3-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio 7* (500 mg, 1,36 mmol) y el *Intermedio 277* (470 mg, 1,63 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (128 mg, 19%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,28 (t, 1H, J 74,0 Hz), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). CLEM (pH 10): MH⁺ (494,8), TR 1,55 minutos.

15 **EJEMPLO 290**

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

El *Intermedio 68* (1,50 g, 3,89 mmol), ácido [2-(4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]borónico (sintetizado en un método análogo al *Intermedio 37*; 1,55 g, 5,84 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (225 mg, 0,194 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml) y se añadió una solución acuosa 2,0 M de carbonato sódico (8 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (150 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, de 60 % a 90 % de EtOAc en isohexano) para dar el *compuesto del título* (1,35 g, 66,0 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,49 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,4 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,56 (dt, 2H, J 13,2, 3,3 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (dd, 2H, J 13,3, 3,4 Hz), 1,51 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH⁺ (526,8), TR 2,35 minutos.

30 **EJEMPLO 291**

1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato sódico

El *Ejemplo 290* (650 mg, 1,24 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron agua (5 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (104 mg, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se concentró al vacío para retirar el THF, después se trató con ácido acético (150 μ l, 2,5 mmol) para neutralizar la base. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se lavaron con agua, después se criodesecaron para dar un sólido de color blanco (545 mg, 1,07 mmol). Un lote (350 mg, 0,68 mmol) se disolvió en etanol caliente (20 ml), después se añadió NaOH (27,2 mg, 0,68 mmol) disuelto en etanol/agua (1:1, 1 ml). La mezcla se calentó para disolver todo del material, después se dejó cristalizar durante tres días. El sólido se retiró por filtración y se secó a alto vacío, para dar el *compuesto del título* (215 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,45 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J_{H-F} 74,1 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). CLEM (pH 10): MH⁺ (512,8), TR 1,77 minutos.

45 **EJEMPLO 292**

50 Ácido (2R)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-(metoximetil)imidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxílico

El *Intermedio 279* (343 mg, 0,650 mmol) y el *Intermedio 55* (189 mg, 0,433 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano seco (15 ml), después se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,5 ml, 3,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (25,1 mg, 0,0217 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se acidificó a pH 4,5 con ácido acético (~2 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 12 g, eluyente: DCM:MeOH:H₂O:AcOH 187:10:1:2), después se criodesecó durante una noche, para dar el *compuesto del título* (49 mg, 21 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,53 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,21 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ (544,8), TR 1,54 minutos.

EJEMPLO 293

Ácido 2(S)-4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-(metoximetil)imidazo-[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolin-2-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio 278* y el *Intermedio 55* de una manera análoga al *Ejemplo 292* para producir el *compuesto del título* (35 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,53 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,37 (d, 1H, J 7,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,21 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ (544,8), TR 1,54 minutos.

EJEMPLO 294

Ácido (1R,5S)-3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico

El *Intermedio 29* (250 mg, 0,563 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadieron clorhidrato de (1S,5R)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (105 mg, 0,59 mmol) y trietilamina (0,121 g, 1,18 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en THF (10 ml) y agua (5 ml), y se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,6 ml, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h antes de concentrarse al vacío. La purificación por HPLC preparativa a pH 3 dio el *compuesto del título* (7,0 mg, 2,5 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,63 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,28 (t, 1H, J 74 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,87 (d, 2H, J 11,5 Hz), 3,56 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,32 (t, 1H, J 3,0 Hz). CLEM (pH 10): MH⁺ (492,7), TR 1,34 minutos.

EJEMPLO 295

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio 6* (250 mg, 0,652 mmol) y el *Intermedio 37* (197 mg, 0,783 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (53 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,26 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J 3,5 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J 74,0 Hz), 6,44 (d, 1H, J 4,3 Hz), 6,18 (d, 1H, J 4,3 Hz), 4,57 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). CLEM (pH10): MH⁺ (510,8), TR 1,17 minutos.

EJEMPLO 296

3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del *Intermedio 7* (250 mg, 0,681 mmol) y 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol (185 mg, 0,817 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (40 mg, 15 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,08 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ (383,8), TR 1,84 minutos.

EJEMPLO 297

1-[5-(7-cloro-3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del *Intermedio 255* (0,5 g, 1,245 mmol) y el *Intermedio 58* de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (0,395 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,41 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J 78 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J 7,4 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,27 (m, 3H), 4,15 (c, 2H, J 7,1 Hz), 2,30 (s, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,20 (m, 5H). CLEM (pH 10): MH⁺ 570,2, TR 1,73 minutos.

EJEMPLO 298

1-[5-(7-cloro-3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato sódico

A una suspensión del *Ejemplo 297* (0,40 g, 0,71 mmol) en THF (4 ml) y metanol (4 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,67 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos y el residuo se trató con éter dietílico (50 ml). El éter se decantó y la capa acuosa se diluyó con agua, después se

criodesecó, para dar el *compuesto del título* (0,39 g, 97 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H 1,07 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,29 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,75 (d, J 0,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,36 (s, 2H). CLEM (pH 3): MH+ 540,0, TR 2,02 minutos. CLEM (pH 10): MH+ 540,0, TR 1,69 minutos.

5

EJEMPLO 299

1-[5-(3-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-(nitrometil)piperidin-4-ol

10 A una suspensión del *Ejemplo 285* (0,3 g, 0,62 mmol) en THF (4,45 g, 61,7 mmol, 5,01 ml) se añadió trietilamina (1,5 ml, 11 mmol, 1,5 ml), seguido de nitrometano (0,75 ml, 14 mmol, 0,75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió éter dietílico (5 ml) y la suspensión se filtró y se lavó sobre un sinterizado con éter dietílico, para dar el *compuesto del título* (0,228 g, 67%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,51 (d, 2H, J 1,5 Hz), 8,51 (d, J 1,5 Hz), 8,34 (d, 1H, J 7,5 Hz), 8,34 (d, J 7,5 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (td, 1H, J 7,6, 0,9 Hz), 7,01 (dd, 1H, J 7,6, 1,2 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,56 (s, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (m, 4H). CLEM (pH 3): MH+ 543,2, TR 1,73 minutos.

EJEMPLO 300

20

1-[5-(3-((amino)[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

25 Se preparó a partir del *Intermedio 281* (0,40 g, 1,05 mmol) y el *Intermedio 58* (0,37 g, 1,27 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,165 g, 28%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,87 (s), 5,87 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,15 (c, 2H, J 7,0 Hz), 3,33 (m), 2,19 (s, 3H), 2,04 (d, 2H, J 13,5 Hz), 1,44 (m, 2H), 1,22 (m, 6H). CLEM (pH 10): MH+ 551,2, TR 1,53 minutos.

EJEMPLO 301

30

1-[5-(3-((amino)[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato sódico

35 A una suspensión del *Ejemplo 300* (0,155 g, 0,2815 mmol) en THF (1 ml) y metanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico (0,27 ml, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante un total de 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en agua (10 ml), después se congeló y se criodesecó, para proporcionar el *compuesto del título* (0,138 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, 1H, J 0,2 Hz), 8,54 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 40 3,25 (m, 2H), 2,42 (d, 2H, J 5,6 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 523,8, TR 1,48 minutos.

EJEMPLO 302

45 1-[5-(3-((Amino)[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona

Se preparó a partir del *Intermedio 281* (0,4 g, 1,047 mmol) y el *Intermedio 72* (0,27 g, 1,15 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,380 g, 74 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,66 (m, 3H), 8,03 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 494,8, TR 1,59 minutos.

EJEMPLO 303

N-([2-(Difluorometoxi)fenil]{2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}metil)acetamida

55

Se preparó a partir del *Intermedio 280* (0,25 g, 0,59 mmol) y el *Intermedio 38* (0,136 g, 0,65 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para proporcionar el *compuesto del título* (0,074 g, 25 %) en forma de un polvo de color gris pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,00 (d, 1H, J 8,2 Hz), 8,64 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J 14,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J 8,3 Hz), 6,73 (d, 1H, J 8,1 Hz), 3,73 (m, 7H), 2,03 (d, 3H, J 14,9 Hz), 1,96 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 509,8, TR 1,755 minutos.

60

EJEMPLO 304

Ácido 2-([2-(difluorometoxi)fenil]{2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}metoxi)acético

65

A una solución del *Intermedio 283* (0,1 g, 0,172 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido

trifluoroacético (0,7 g, 6 mmol, 0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se puso al vacío para retirar el TFA. El residuo se trituró en éter dietílico para dar el *compuesto del título* (0,079 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,25 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J 9,0 Hz), 7,93 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,75 (m, 10H), 2,11 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 526,8, TR 1,56 minutos.

EJEMPLO 305

6-Bromo-3-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (*Enantiómero A*)

Una porción del *Intermedio 284* se separó por HPLC quiral para producir el *compuesto del título*. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,88 (d, 1H, J 1,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,37 (t, 1H, J 73,8 Hz), 4,68 (c, 1H, J 7,4 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,70 (d, 3H, J 7,4 Hz). CLEM (pH 3): MH+ 381.383, TR 1,67 minutos.

EJEMPLO 306

6-Bromo-3-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (*Enantiómero B*)

Una porción del *Intermedio 284* se separó por HPLC quiral para producir el *compuesto del título*. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,88 (d, 1H, J 1,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J 9,4 Hz), 7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,37 (t, 1H, J 73,8 Hz), 4,68 (c, 1H, J 7,4 Hz), 2,40 (m, 3H), 1,70 (d, 3H, J 7,4 Hz). CLEM (pH 3): MH+ 381.383, TR 1,67 minutos.

EJEMPLO 307

1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona

Se preparó a partir del *Intermedio 284* (0,2 g, 0,52 mmol) y el *Intermedio 72* (0,136 g, 0,57 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (118 mg, 46%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 5,76 (s), 4,97 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,73 (m, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 493,8, TR 1,65 minutos.

EJEMPLO 308

1-[5-(3-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

Se preparó a partir del *Intermedio 284* (0,36 g, 0,94 mmol) y ácido {2-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}borónico (sintetizado de una manera análoga al *Intermedio 61*; 0,30 g, 1,13 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,32 g, 65 %) en forma de una espuma de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,63 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J 7,6, 1,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J 7,8 Hz), 4,96 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,63 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,92 (m), 1,73 (d, 3H, J 7,3 Hz), 1,53 (m, 2H). CLEM (pH 3): MH+ 522,8, TR 2,20 minutos.

EJEMPLO 309

Ácido 1-[5-(3-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

A una solución del *Ejemplo 308* (0,28 g, 0,54 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,04 g, 0,81 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. La solución se ajustó a pH 6 mediante la adición gota a gota de ácido acético. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trató con acetona (2 ml), provocando que se formara un precipitado sólido espeso. La mezcla se filtró y se lavó sobre el sinterizado con agua y acetona, después se secó al vacío, para dar el *compuesto del título* (0,216 g, 79%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (s, 2H), 8,59 (s), 8,33 (s, 1H), 8,33 (s), 7,56 (dd, 1H, J 7,5, 1,3 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J 8,1 Hz), 7,13 (t, 1H, J 78 Hz), 4,96 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,72 (m, 9H), 1,49 (m, 2H). CLEM (pH 3): MH+ 508,8, TR 1,77 minutos.

EJEMPLO 310

4-[5-(3-{2-(Difluorometoxi)fenil}(metoxi)metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]morfolina

Se preparó a partir del *Intermedio 285* (0,2 g, 0,55 mmol) y el *Intermedio 38* (0,12 g, 0,55 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,05 g, 20%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,66 (s, 2H), 8,56 (t, 1H, J 1,1 Hz), 7,84 (dd, 1H, J 7,3, 2,0 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,72 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 482,8, TR 1,88 minutos.

EJEMPLO 311

2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-[2-metil-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acetato de bencilo

Se preparó a partir del *Intermedio 286* (0,4 g, 0,8 mmol) y el *Intermedio 72* (0,226 g, 0,96 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (0,254 g, 50 %) en forma de un sólido pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,26 (m, 6H), 7,18 (t, 1H, J 7,6 Hz), 6,97 (d, 1H, J 7,3 Hz), 6,02 (s, 1H), 5,23 (m, 2H), 3,96 (d, 4H, J 1,5 Hz), 3,22 (t, 2H, J 5,6 Hz), 2,20 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 613,8, TR 1,97 minutos.

EJEMPLO 312

Ácido 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-metil-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acético

A una solución del *Ejemplo 311* (0,219 g, 0,358 mmol) en THF (4 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,03 g, 0,716 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH de la mezcla se ajustó a ~6 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. El material se concentró al vacío y el residuo se lavó con acetona, para producir el *compuesto del título* (0,135 g, 72 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,57 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 0H), 7,41 (dd, 0H, J 9,3, 1,5 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,99 (m, 0H), 5,31 (m, 0H), 3,95 (d, 4H, J 3,9 Hz), 3,20 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 523,2, TR 1,05 minutos.

EJEMPLO 313

1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-1-[2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]etanol

A una solución del *Intermedio 288* (0,145 g, 0,2502 mmol) en DCM (5 ml) a 0-5 °C se añadió ácido trifluoroacético (0,7 g, 6 mmol, 0,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 ml) y DCM (5 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (2ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para dar el *compuesto del título* (46 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,21 (dd, 1H, J 1,6, 0,9 Hz), 8,14 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J 2,4 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, 0H, J 0,7 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J 78 Hz), 6,85 (d, 1H, J 8,9 Hz), 6,27 (s, 1H), 3,43 (m, 5H), 2,77 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 480,8, TR 1,34 minutos.

EJEMPLO 314

2-[Difluorometoxi]fenil[2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

A una suspensión del *Intermedio 289* (0,1 g, 0,176 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (~5 ml), después se succionó en seco sobre un sinterizado durante una noche, para dar el *compuesto del título* (0,072 g, 87 %) en forma de un polvo de color gris pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J 2,4 Hz), 8,00 (dd, 1H, J 5,8, 3,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J 8,9, 2,6 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 2H, J 5,9, 3,5 Hz), 7,14 (m, 1H), 7,13 (t, 1H, J 78 Hz), 6,94 (d, 1H, J 3,1 Hz), 6,43 (d, 1H, J 4,3 Hz), 6,18 (d, 1H, J 4,4 Hz), 3,50 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,19 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ 467,2, TR 1,10 minutos.

EJEMPLO 315

4-[5-[3-[1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]morfolina

Puede prepararse a partir del *Intermedio 284* y el *Intermedio 38* de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido pálido. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,48 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (td, 1H, J 7,5, 1,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J 8,1 Hz), 6,94 (t, 1H, J 74,0 Hz), 5,85 (d, 2H, J 23,5 Hz), 3,70 (m, 9H), 2,25 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH+ 466,8, TR 1,91 minutos.

EJEMPLO 316

2-[5-(3-[2-(Difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol

Puede prepararse a partir del *Intermedio 67* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,94 (d, 2H, J 1,4 Hz), 8,73 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,98 (dd, 1H, J 7,1, 1,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, J 4,5 Hz), 6,20 (d, 1H, J 4,5 Hz), 5,17 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

CLEM (pH 10): m/z 459 (M+H)⁺, TR 1,80 minutos.

Método alternativo

- 5 A una suspensión del *Intermedio 311* (200 mg, 1 equiv.) en 2-propanol (10 ml) se añadió en una porción borohidruro sódico (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, después los disolventes se retiraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: de 0 a 30 % de isopropanol en DCM), seguido de criodesecado en una mezcla de isopropanol/acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (82 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

EJEMPLO 317

- 15 2-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]propan-2-ol

El *Intermedio 292* (90 mg, 0,30 mmol) y el *Intermedio 31* (124 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,46 ml). La mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (11 mg, 0,015 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. Después de lavados adicionales con acetato de etilo (3 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo oscuro se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar un aceite de color naranja-pardo (68 mg, 44 %). Al material anterior (112 mg, 0,217 mmol), disuelto en acetato de etilo (5 ml), se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto sólido de color pardo en bruto resultante (123 mg) se disolvió en acetato de etilo y se añadió una cantidad mínima de heptanos. La muestra se calentó hasta que se disolvió, después se enfrió para proporcionar un precipitado de color beige-blanco. La evaporación lenta de los disolventes con nitrógeno, seguido de retirada por filtración del y secado en un horno de vacío, proporcionó el *compuesto del título* (85 mg, 93 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,76 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (dd, J 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 424, TR 1,77 minutos.

EJEMPLO 318

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]oxan-4-ol

Se preparó a partir del *Intermedio 310* (50 mg, 0,19 mmol) y el *Intermedio 31* (65 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,81 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (dd, J 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,30 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (td, J 12,9, 5,5 Hz, 2H), 1,48 (d, J 12,3 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 466, TR 1,78 minutos.

EJEMPLO 319

4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]oxan-4-ol

55 El *Intermedio 303* (57 mg, 0,15 mmol) y el *Intermedio 68* (58 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en una mezcla de una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (0,23 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). La solución se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno, después se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (12 mg, 15 μ mol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 1 h. Se añadió TBAF en THF (1M, 0,45 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió más TBAF 1 M en THF (0,45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite de color pardo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 20-100 % de EtOAc en heptanos. El material en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (9 mg, 12 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,87 (d, J 1,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, J 10,6, 7,3 Hz, 2H), 7,12 (t, J 1,6 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (td, J 12,8, 6,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J 11,9 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 485, TR 1,83 minutos.

EJEMPLO 320

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo

El *Intermedio 295* (700 mg, 1,56 mmol) y el *Intermedio 68* (500 mg, 1,30 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (2 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (55 mg, 0,067 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se trató con TBAF 1 M en THF (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite oscuro resultante (884 mg) se cargó en un cartucho de sílice KP de 25 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptanos, seguido de un gradiente de 0-5 % de metanol en acetato de etilo, para proporcionar el *compuesto del título* (346 mg, 44 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,83 (s, 2H), 7,85 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,29 (td, J 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,12 (td, J 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,41 (d, J 9,0 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (d, J 9,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 556, TR 2,37 minutos.

EJEMPLO 321

2-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-2-il]propan-2-ol

El *Intermedio 292* (250 mg, 0,83 mmol) y el *Intermedio 290* (493,3 mg, 0,92 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,27 ml). La mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (31 mg, 0,042 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. Después de lavados adicionales con acetato de etilo (3x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo oscuro en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho Biotage de 10 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar un aceite de color amarillo (372 mg, 47 %). A una solución del material anterior (372 mg, 0,5 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (3 x 5 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C), seguido de trituración en agua, para proporcionar el *compuesto del título* (68 mg, 31%) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,54 (s, 1H), 7,80 (ddd, J 6,5, 4,4, 2,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J 10,5 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 442, TR 1,86 minutos.

EJEMPLO 322

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]oxetan-3-ol

El *Intermedio 299* (379 mg, 0,49 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml), después se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,50 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con de 0 a 3% de metanol en diclorometano, seguido de HPLC preparativa (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (73,2 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,06 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,61 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,43-7,13 (m, 3H), 7,12 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (d, J 6,6 Hz, 2H), 4,72 (d, J 6,6 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 457, TR 1,64 minutos. Punto de fusión: 143-144 °C.

EJEMPLO 323

Sal formiato de [4-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanamina

Se preparó a partir del *Intermedio 68* (0,25 g, 0,65 mmol) y ácido [4-(aminometil)fenil]-borónico (0,11 g, 0,71 mmol) de acuerdo con el *Método General A* para dar el *compuesto del título* (75 mg, 26 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,23 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 7,45 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J 16,5, 8,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J 74 Hz, 1H), 7,18 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J 7,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98 (s, 2H),

2,30 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 412, TR 1,26 minutos.

EJEMPLO 324

5 4-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilpiperidin-4-ol

El *Intermedio 290* (444 mg, 1,03 mmol), el *Intermedio 304* (254 mg, 0,93 mmol) y una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico (1,8 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (50 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó usando una solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La mezcla se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó usando salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color pardo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con de 0 a 10 % de amoniaco metanólico 7 N en DCM. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío, después se purificaron usando HPLC preparativa (Método D), para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg, 4,7 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,76 (d, J 1,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20-7,02 (m, 2H), 6,88 (dd, J 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,81 (d, J 9,9 Hz, 2H), 2,63-2,43 (m, 6H), 2,38 (d, J 7,4 Hz, 4H), 1,67 (d, J 11,4 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 498, TR 1,12 minutos.

EJEMPLO 325

Sal de ácido fórmico de 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]azetidín-3-ol

Una solución del *Ejemplo 320* (92 %, 346 mg, 0,573 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2,8 ml). La mezcla se puso en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para dar una suspensión. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Método A), para proporcionar el *compuesto del título* (36 mg, 12,5 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,05 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,38 (d, J 7,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,41 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,11 (dd, J 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J 11,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,33 (d, J 11,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 456, TR 0,98 minutos.

EJEMPLO 326

Sal de ácido fórmico de 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1-metilazetidín-3-ol

A una suspensión del *Ejemplo 325* (81 %, 195 mg, 0,3 mmol) en etanol (4 ml) se añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,1 ml, 1,33 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,76 mmol), seguido de ácido acético (0,1 ml) y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Después, el material en bruto se extrajo en diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante (140 mg) se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el *compuesto del título* (27 mg, 17 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,05 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,38-8,35 (m, 2H), 7,41 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,14 (td, J 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J 11,3 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (d, J 11,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 470, TR 1,09 minutos.

EJEMPLO 327

2-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-2-ol

Una suspensión del *Intermedio 68* (49 mg, 0,13 mmol), 2-[5-(tributilestanil)-1,3-tiazol-2-il]propan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) y acetato potásico (34 mg, 0,35 mmol) se desgasificó durante 15 minutos en una corriente de gas de N₂. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (9 mg, 0,01 mmol) y la suspensión se desgasificó durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas durante 1 h a 100 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 110 °C durante 4 h, después se concentró y se disolvió de nuevo en EtOAc (3 ml). La solución orgánica se lavó con agua (3 ml), después la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar el *compuesto del título* (22 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,32 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J 1,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,31 (td, J 7,7, 6,8, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,92 (t, J 74,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 448, TR 1,99 minutos.

EJEMPLO 3281-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclobutan-1-ol

- 5 El *Intermedio 68* (350 mg, 0,91 mmol) y el *Intermedio 309* (73 %, 500 mg, 1,05 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano seco (6 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1,4 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (50 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml), agua (20 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (65 mg, 15%) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 2H), 7,82 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J 10,5 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,66 (ddt, J 13,3, 9,0, 3,7 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 5H), 2,17-1,99 (m, 2H). Método D (uPLC)-EM: MH+ *m/z* 456, TR 2,01 minutos.

EJEMPLO 329

- 20 Ácido 4-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-4-hidroxyciclohexano-1-carboxílico

- Una solución del *Intermedio 306* (0,1 g, 0,18 mmol) en THF (0,5 ml) y una solución acuosa 2 M de LiOH (0,27 ml) se calentaron a 40 °C en irradiación de microondas con agitación. Se añadió una solución acuosa de NaOH (5 N, 0,25 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante un total de 5 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con HCl 6 M, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó usando HPLC preparativa (Método A), para proporcionar el *compuesto del título* (28 mg, 29 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,06 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,60 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J 74 Hz, 1H), 7,18 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,30-2,23 (m, 4H), 2,00-1,72 (m, 8H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 527, TR 1,88 minutos.

EJEMPLOS 330 Y 331

- 35 2-(5-{3-[(1R o 1S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol (Enantiómeros A y B)

- Una suspensión del *Intermedio 284* (0,32 g, 0,84 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (0,23 g, 0,88 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (0,07 g, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1,2 ml) se desgasificó en una corriente de N₂ durante 15 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (20 ml), después se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 40-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar un aceite de color pardo (275 mg) (mezcla racémica de enantiómeros). Una muestra (100 mg) de la mezcla de enantiómeros se separó en una columna OD-H de 25 cm, eluyendo con 90 % de heptano: 10 % de etanol, para proporcionar el *Enantiómero A* (23 mg, 6 %; TR 19,9 minutos) y el *Enantiómero B* (22 mg, 6 %; TR 37,3 minutos).

- Ejemplo 330 (Enantiómero A):* δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,48 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,87 (c, J 7,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,82 (d, J 7,4 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 439, TR 1,91 minutos.

- Ejemplo 331 (Enantiómero B):* δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,13 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,48 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,87 (c, J 7,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,82 (d, J 7,4 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 439, TR 1,91 minutos.

EJEMPLO 3322-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]propan-2-ol

- 60 El *Intermedio 290* (50%, 300 mg, 0,35 mmol), El *Intermedio 301* (95%, 94,58 mg, 0,52 mmol) y una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico (0,52 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (8 mg, 0,01 mmol) y diciclohexil-[2',4',6'- tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (8 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se lavó usando una solución acuosa saturada de

bicarbonato sódico (1 x 15 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (15 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. En aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (15 mg, 10%) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,98 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,89-8,83 (m, 1H), 8,66 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J 11,9 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,29 (t, J 74,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,14 (td, J 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J 7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 433, TR 1,99 minutos.

10 EJEMPLO 333

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina

Se añadió DAST (0,04 ml, 0,34 mmol) a una solución del *Ejemplo 173* (0,1 g, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de gas N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua (5 ml) y se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). El residuo en bruto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El vidrio de color amarillo claro resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc en heptanos. La goma de color blanquecino en bruto resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método preparativo C, neutro) para dar el *compuesto del título* (0,031 g, 31 %) en forma de un cristal de color naranja pálido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,83 (d, J 21,7 Hz, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 445, TR 2,24 minutos.

25 EJEMPLO 334

Sal formiato de 2-[4-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]propan-2-amina

El *Intermedio 290* (0,2 g, 0,29 mmol), cloruro de 2-(4-bromofenil)propan-2-aminio (0,09 g, 0,34 mol), $PdCl_2(dppf)$ complejo con DCM (0,02 g, 0,03 mmol) y una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (0,43 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos, después se calentó a 105 °C durante 1 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se vertió en agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La goma de color pardo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método A) para dar el *compuesto del título* (14 mg, 10 %) en forma de un cristal de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 10,00 (s, 1H), 9,65 (d, J 7,1 Hz, 1H), 9,22-9,16 (m, 2H), 9,17-9,11 (m, 2H), 8,90-8,82 (m, 2H), 8,75 (d, J 8,0 Hz, 1H), 8,70 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 8,64 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (t, J 74,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,34 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 440,1, TR 1,41 minutos.

40 EJEMPLO 335

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2[1-(fluorometil)ciclopropil]pirimidina

El *Ejemplo 328* (130 mg, 0,29 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota BAST (95 %, 100 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 45 minutos a t.a. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml), después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptanos. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 15 %) en forma de un sólido de color melocotón. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,65 (s, 2H), 7,71 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J 2,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,62 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J 48,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H). Método D (uPLC)-EM: MH+ m/z 457, TR 2,38 minutos.

55 EJEMPLO 336

Acetato de 2-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ilo

El *Ejemplo 173* (0,05 g, 0,11 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml) y se trató con ácido acético (0,09 ml, 1,6 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con H_2SO_4 concentrado (0,084 ml, 1,6 mmol). Después, la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua (10 ml). El pH se ajustó a ~12 usando una solución acuosa 5 M de NaOH y el residuo en bruto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El cristal de color blanquecino en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar una goma incolora, que se trituró con

agua, para dar el *compuesto del título* (37 mg, 66 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,72 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,09 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,81 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 485,0, TR 2,28 minutos.

EJEMPLO 337

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidina

El *Ejemplo 322* (40 mg, 0,09 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/agua. Se añadió BAST (41 mg, 0,17 mmol) a la solución y el baño de refrigeración se retiró después de completarse la adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de añadir más BAST (41 mg, 0,17 mmol). Después de 15 minutos más de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), después se basificó a pH 8 usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico con agitación continua. La mezcla de reacción se dividió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10 g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (11,4 mg, 28 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,88 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,98-6,28 (m, 2H), 5,29-5,04 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 2,53 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 459, TR 1,96 minutos.

EJEMPLOS 338 Y 339

2-[5-[3-[1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol (Enantiómeros A y B)

Una suspensión del *intermedio 263* (0,32 g, 0,8 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (0,23 g, 0,88 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ complejo con DCM (0,07 g, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (1,2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, sílice de 10 g), eluyendo con 1-1,5% de MeOH en DCM, para proporcionar un aceite de color pardo (280 mg) (mezcla de enantiómeros). Una muestra (100 mg) de la mezcla de enantiómeros se separó en una SFC quiral (10 % de isopropanol:90 % de CO_2) en una columna Chiralcel OD-H de 25 cm para proporcionar el *Enantiómero A* (37 mg; TR 5,72 minutos) y el *Enantiómero B* (32 mg; TR 7,70 minutos).

Ejemplo 338 (Enantiómero A): δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,76 (d, J 1,2 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J 10,2 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,13 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,50 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,81 (c, J 7,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,80 (d, J 7,4 Hz, 3H), 1,65 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 458, TR 1,97 minutos.

Ejemplo 339 (Enantiómero B): δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,75 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,47 (t, J 73,9 Hz, 1H), 4,81 (c, J 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,80 (d, J 7,4 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 458, TR 1,96 minutos.

EJEMPLO 340

N-({[1-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]ciclopropil}metil)acetamida

El *Intermedio 290* (50%, 400 mg, 0,46 mmol) y el *Intermedio 312* se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,7 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió $PdCl_2(dppf)$ complejo con DCM (40 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho Biotage de 10 g), eluyendo con un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en heptanos, después 0-10 % de metanol en DCM. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x 25 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (31 mg, 13 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,63 (d, J 1,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J 7,1 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,6 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (d, J 6,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,41 (c, J 3,9 Hz, 2H), 1,23 (c, J 4,0 Hz, 2H). Método D (uPLC)-EM: MH+ m/z 497, TR 1,95 minutos.

EJEMPLO 341

2-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol

- 5 El *Intermedio 317* (231 mg, 0,57 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (166 mg, 0,63 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,86 ml) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (23 mg, 0,03 mmol) a esta mezcla. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró, después el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con 40-100% de acetato de etilo en heptanos, después de 0 a 5 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (132 mg, 50%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,97 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,63 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J 75 Hz 1H), 7,15 (td, J 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J 9,2, 3,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 461, TR 1,96 minutos.

EJEMPLO 342

5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluorooxan-4-il)pirimidina

- 20 El *Ejemplo 319* (250 mg, 0,495 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota BAST (95 %, 231 mg, 0,991 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató de nuevo con 5 porciones iguales más de BAST (231 mg, 0,991 mmol) a intervalos de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), después se basificó con agitación continua a pH 8 usando una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se dividió y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron usando salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo-pardo en bruto se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Método C) para proporcionar el *compuesto del título* (63 mg, 25 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,09 (s, 2H), 8,65 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,27 (t, J 74,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (t, J 11,8 Hz, 2H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 487, TR 2,11 minutos.

EJEMPLO 343

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirazin-2-il]oxetan-3-ol

- 35 El *Intermedio 290* (40%, 400 mg, 0,37 mmol), El *Intermedio 318* (95%, 135 mg, 0,56 mmol) y una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico (0,55 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se desgasificó concienzudamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (30 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml), después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. En aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 10g), eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos, seguido de HPLC preparativa (Método A), para proporcionar el *compuesto del título* (13 mg, 7 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,9 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,29 (t, J 74,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,94 (d, J 6,4 Hz, 2H), 4,72 (d, J 6,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). HPLC-EM Método D: MH+ *m/z* 457, TR 1,77 minutos.

EJEMPLO 344

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]oxolan-3-ol

- 55 El *Intermedio 319* (86%, 500 mg, 1,75 mmol), El *Intermedio 290* (50%, 1,37 g, 1,58 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (2,6 ml) se combinaron en 1,4-dioxano (7 ml) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (143 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. La mezcla se lavó usando agua (10 ml), después la fase acuosa se extrajo de nuevo usando acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color pardo oscuro en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage, cartucho de 25 g), eluyendo con 0 a 3 % de metanol en DCM, seguido de HPLC preparativa dirigida a masas (Método C), para proporcionar el *compuesto del título* (40 mg, 4,8%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,00 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,59 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,44-6,99 (m, 5H), 5,67 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (d, J 8,9 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,90 (d, J 8,9 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,28 (s,

3H), 2,18 (ddd, J 12,4, 6,3, 3,4 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH⁺ m/z 471,5, TR 1,74 minutos.

EJEMPLO 345

5 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

Se preparó a partir del *Intermedio 29* y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina de acuerdo con el *Método General B* para dar el *compuesto del título* (52 mg, 37 %) en forma de un sólido blanquecino. HPLC-EM (pH 10): MH⁺ m/z 486,8 [M+H]⁺, TR 2,70 minutos.

EJEMPLO 346

Ácido 4-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxílico

15 Una solución del *Intermedio 271* (80 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en MeCN acuoso y se criodesecó, para dar la sal tris(trifluoroacetato) del *compuesto del título* (47 mg, 40 %), en forma de un sólido de color pardo. HPLC-EM (pH 10): MH⁺ m/z 495,8 [M+H]⁺, TR 1,40 minutos.

EJEMPLO 347

Ácido 1-(5-{3-[2-(difluorometoxi)bencil]-2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico

25 El *Intermedio 47* (100 mg, 0,241 mmol), 4-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo (62 mg, 0,384 mmol), DIPEA (0,125 ml, 0,723 mmol) y NMP (2 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con agua (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Método D). La
30 mezcla resultante se agitó en agua (5 ml) y HCl concentrado (0,5 ml) durante 5 h, después se concentró al vacío, para proporcionar la sal bis(HCl) del *compuesto del título* (58 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, D₂O) 8,40 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (m, J 23,3, 11,0, 5,2 Hz, 4H), 7,09-6,48 (t, J 73,7 Hz, 1H), 4,29 (m, J 19,2 Hz, 4H), 3,51 (t, J 11,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,86 (d, J 13,9 Hz, 2H). HPLC-EM Método A: MH⁺ m/z 524,3, TR 2,94 minutos.

EJEMPLO 348

1-[5-(3-{(1S o 1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona (Enantiómero A)

40 Una porción del *Ejemplo 307* se purificó por HPLC quiral (en una columna Chiracel OD, con un tamaño de partícula de 10 µm, en un modo orgánico polar eluyendo con 0,1 % de dietilamina en MeOH a 9 ml/minuto a 40 °C). El enantiómero que se eluyó a los 14,4 minutos se recogió y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de una goma incolora.

EJEMPLO 349

1-[5-(3-{(1R o 1S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-5-ona (Enantiómero B)

50 Una porción del *Ejemplo 307* se purificó por HPLC quiral (en una columna Chiracel OD, con un tamaño de partícula de 10 µm, en un modo orgánico polar eluyendo con 0,1 % de dietilamina en MeOH a 9 ml/minuto a 40 °C). El enantiómero que se eluyó a los 15,9 minutos se recogió y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de una goma incolora.

EJEMPLO 350

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo (Enantiómero A)

60 El *Intermedio 29* (80%, 200 mg, 0,4 mmol) se disolvió en NMP (2 ml) y se añadió el *Intermedio 144* (110 mg, 0,62 mmol), seguido de trietilamina (125 µl, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se trató de nuevo con el *Intermedio 144* (30 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (50 µl, 0,36 mmol), después se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La
65 mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (Biotage, sílice de 10 g), eluyendo con

30-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (128 mg, 63,4%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,50 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-6,76 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,04 (d, J 11,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J 11,2, 3,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (dd, J 11,1, 4,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,67 (dd, J 8,4, 4,6 Hz, 1H), 0,94 (t, J 5,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 506, TR 2,35.

EJEMPLO 351

3-[5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo (*Enantiómero B*)

El *Intermedio 29* (80%, 200 mg, 0,4 mmol) se disolvió en NMP (2 ml) y se añadió el *Intermedio 233* (110 mg, 0,62 mmol), seguido de trietilamina (125 μ l, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se trató de nuevo con el *Intermedio 233* (30 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol), después se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (Biotage, sílice de 10 g), eluyendo con 50-100 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (115 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,50 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,15 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,11-6,77 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,03 (d, J 11,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J 11,2, 3,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (dd, J 11,1, 4,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,67 (dd, J 8,5, 4,7 Hz, 1H), 0,94 (t, J 5,0 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 506, TR 2,35.

EJEMPLO 352

Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico (*Enantiómero A*)

El *Ejemplo 350* (110 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (110 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir la sal de potasio del *compuesto del título* (131 mg) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,45 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,20 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,10-6,74 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (d, J 11,1 Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,53 (dd, J 8,2, 4,0 Hz, 1H), 0,60 (t, J 4,5 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 2,01 minutos.

EJEMPLO 353

Ácido 3-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico (*Enantiómero B*)

El *Ejemplo 351* (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (100 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir la sal de potasio del *compuesto del título* (123 mg) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,45 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,11-6,73 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (d, J 11,0 Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,53 (dd, J 8,2, 4,0 Hz, 1H), 0,60 (t, J 4,5 Hz, 1H). HPLC-EM Método D: MH+ m/z 492, TR 1,99 minutos.

EJEMPLOS 354 Y 355

Ácido 1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-3-carboxílico (*Enantiómeros A y B*)

El *Ejemplo 38* (105 mg, 0,207 mmol) se sometió a HPLC preparativa quiral (15 % de metanol:85 % de CO_2 con Lux Cellulose-3), para proporcionar el *compuesto del título* del *Ejemplo 354* (*Enantiómero A*) y (11 %) del *Ejemplo 355* (*Enantiómero B*) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

El *Ejemplo 354* (*Enantiómero A*) (19,2 mg, 13 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,47 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,84 (d, J 7,4 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 3H), 4,07-3,89 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,54 (d, J 13,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (dd, J 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,77-1,55 (m, 3H), 1,21 (s, 3H). Método (Análisis de SFC EM quiral): MH+ m/z 508, TR 6,34 minutos.

El *Ejemplo 355* (*Enantiómero B*) (14,5 mg, 11 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,46 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H),

7,20 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J 74,0 Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 3H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,63 (ddd, J 12,6, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 3,54 (d, J 13,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,78-1,51 (m, 3H), 1,20 (s, 3H). Método (Análisis de SFC EM quiral): MH⁺ *m/z* 508, TR 8,75 minutos.

5 EJEMPLO 356

Ácido *cis*-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-4-carboxílico (Racémico)

- 10 El *Intermedio* 323 (102 mg, 0,2 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 2 días, después se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (65 µl). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6,5 h más, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche.
- 15 La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 6 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el *compuesto del título* (73 mg, 73 %) (que contenía un 12 % del isómero *trans*) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,62 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,10 (m, 4H), 7,02 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,53 (dt, J 11,9, 3,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J 13,3, 4,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,13 (ddd, J 13,5, 9,8, 4,4 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 20 1,74-1,64 (m, 2H), 0,82 (d, J 6,9 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 508, TR 2,14 minutos.

EJEMPLO 357

- 25 Ácido *trans*-1-[5-(3-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-metilpiperidin-4-carboxílico (Racémico)

- El *Intermedio* 324 (65 mg, 0,12 mmol) se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (65 µl). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó reposar durante dos días, después se añadió más solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (100 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6,5 h más. La mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche, después se calentó a 50 °C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 6 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el *compuesto del título* (32 mg, 51 %) (que contenía un 7 % del isómero *cis*) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,65 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,11 (m, 4H), 7,04 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,93 (td, J 12,9, 2,4 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (td, J 11,4, 3,7 Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,48 (cd, J 12,5, 4,3 Hz, 1H), 0,91 (d, J 6,6 Hz, 3H). HPLC-EM Método D: MH⁺ *m/z* 508, TR 2,18 minutos.

40 EJEMPLO 358

(2*S*)-5-(3-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

- 45 El *Intermedio* 328 (150 mg, 0,36 mmol) y formaldehído (37 % en agua; 0,04 ml, 0,53 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (153 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se lavó con agua (2 ml), seguido de salmuera (2 x 2 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-5 % de MeOH en DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (87 mg, 56 %) en forma de una goma de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,06-7,90 (s, 1H), 7,43 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,19 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,13-6,76 (m, 3H), 4,33-4,32 (s, 2H), 3,98-3,76 (m, 1H), 3,75-3,70 (s, 3H), 3,41-3,22 (m, 1H), 2,42-2,41 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

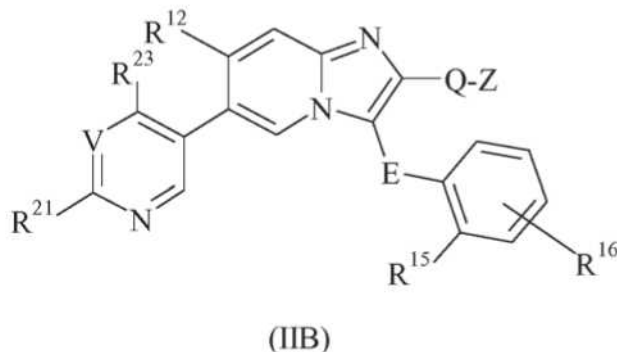
EJEMPLO 359

- 55 *N*-[4-(3-{[2-Difluorometoxi]fenil]metil}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metil]acetamida

- Se preparó a partir del *Intermedio* 7 y ácido (4-acetamidometilfenil)borónico por un método análogo al *Método General A*, dando el *compuesto del título* (111 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: *m/z* 436,3 [M+H]⁺. HPLC-EM (Método F): TR 1,38 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIB) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo o un cocrystal del mismo:



en la que

- 10 E representa -N(R⁵)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂bencilo)-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)(OH)-;
- Q representa -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁶)- o -CH₂OCH₂-;
- 15 Z representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilenodioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *tert*-butoxi-carbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metil-pirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metil-isoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metil-benzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetil-aminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxycarbonil-piridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilamino-carbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo, morfolinilcarbonilfenilo o metilsulfonilpiridinilo;
- 25 V representa C-R²² o N;
- 35 R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o etoxicarboniletilo;
- R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);
- 40 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-metilidenilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋

7), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

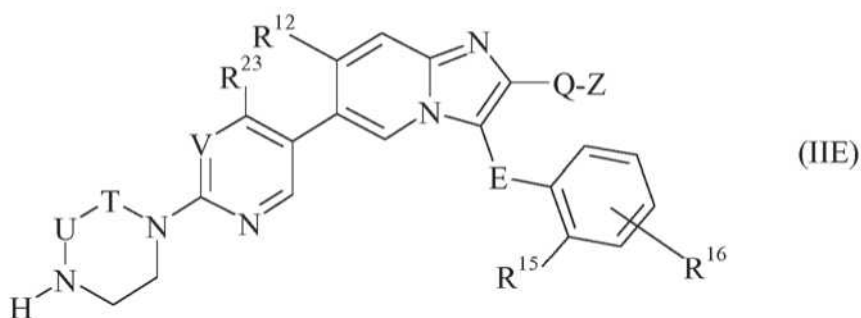
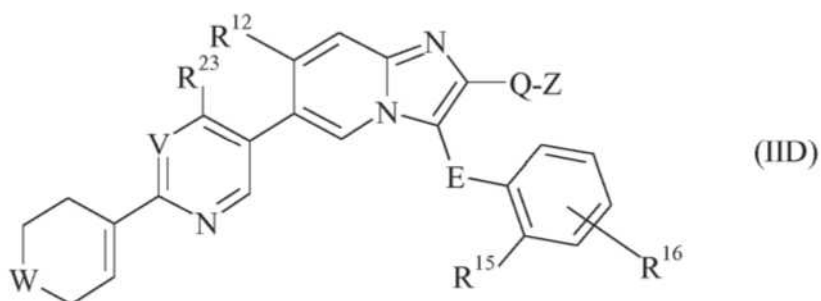
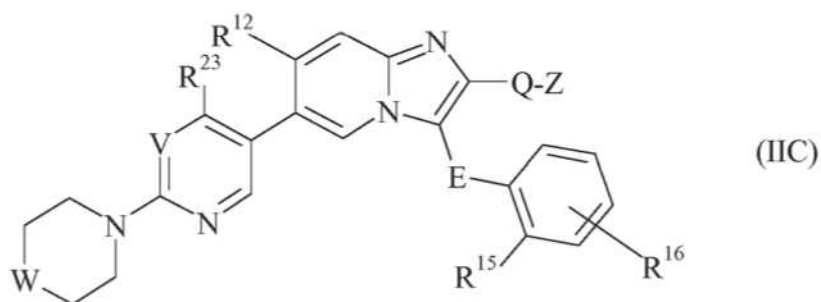
R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

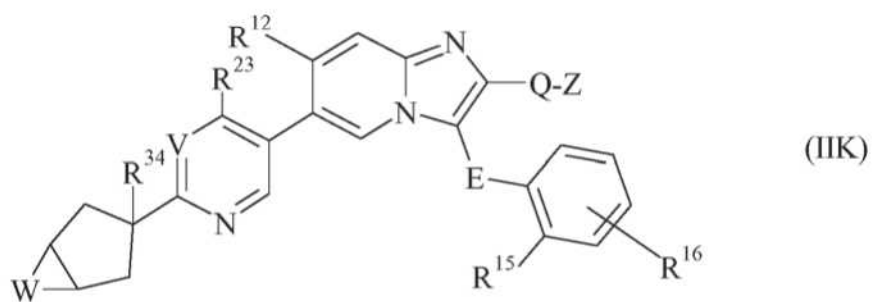
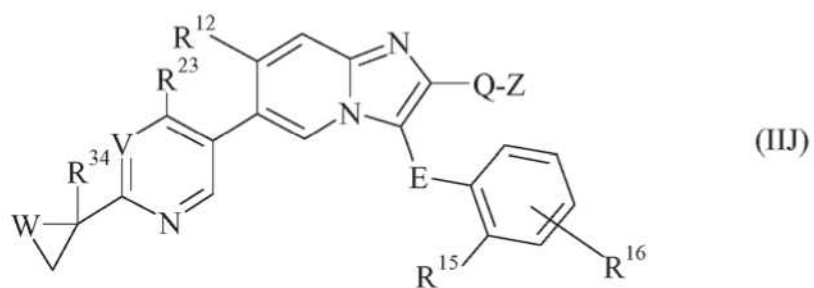
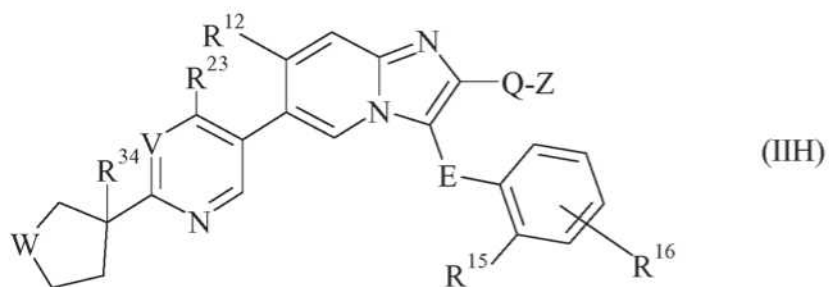
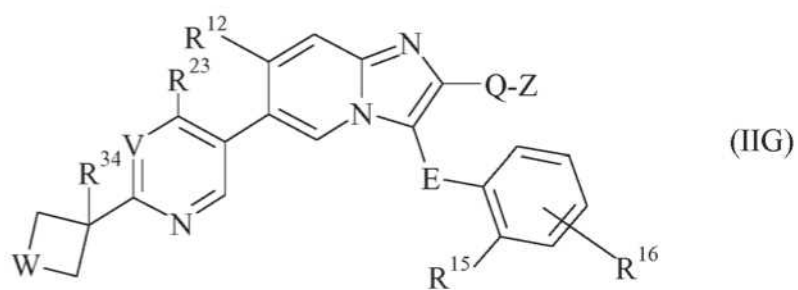
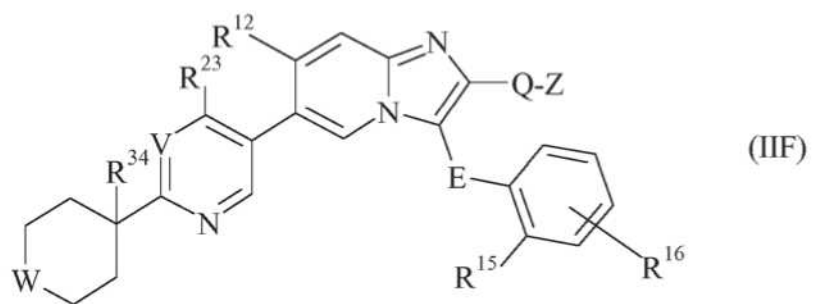
R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆.

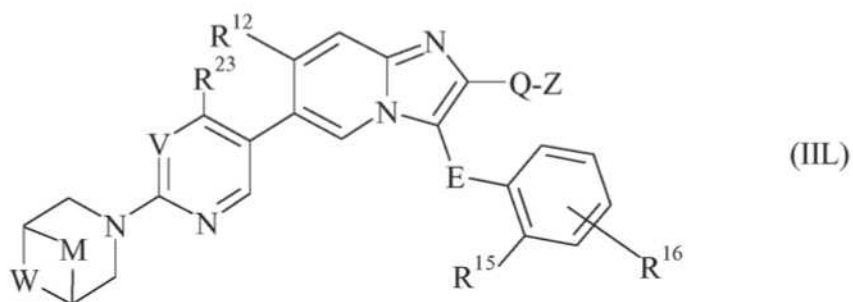
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R²¹ representa 2-hidroxiprop-2-ilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) o (IIL) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo:



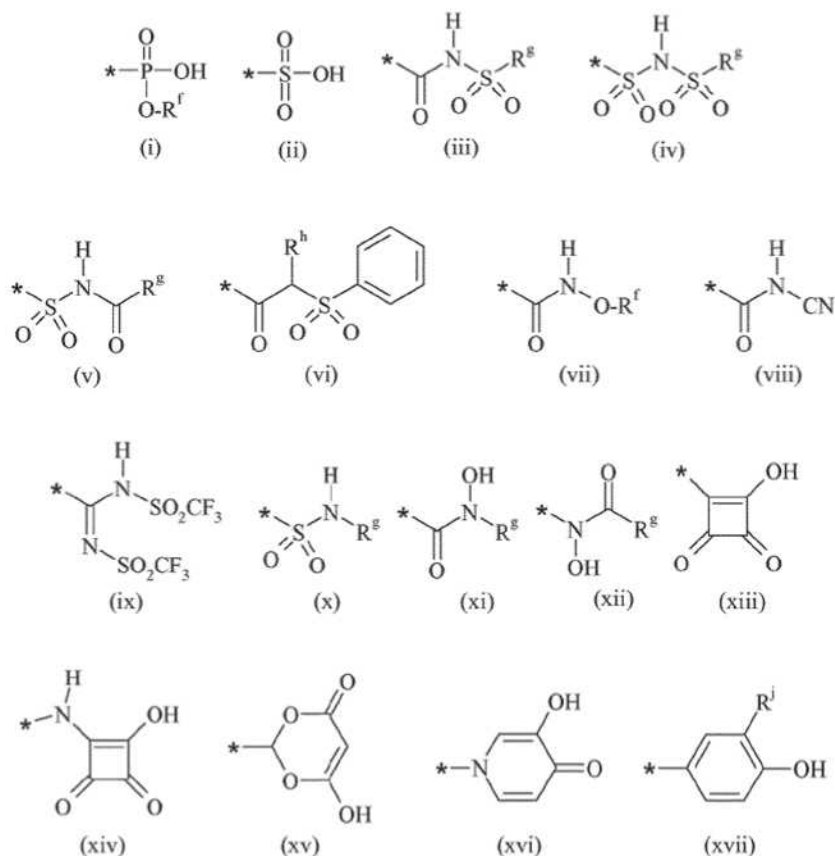


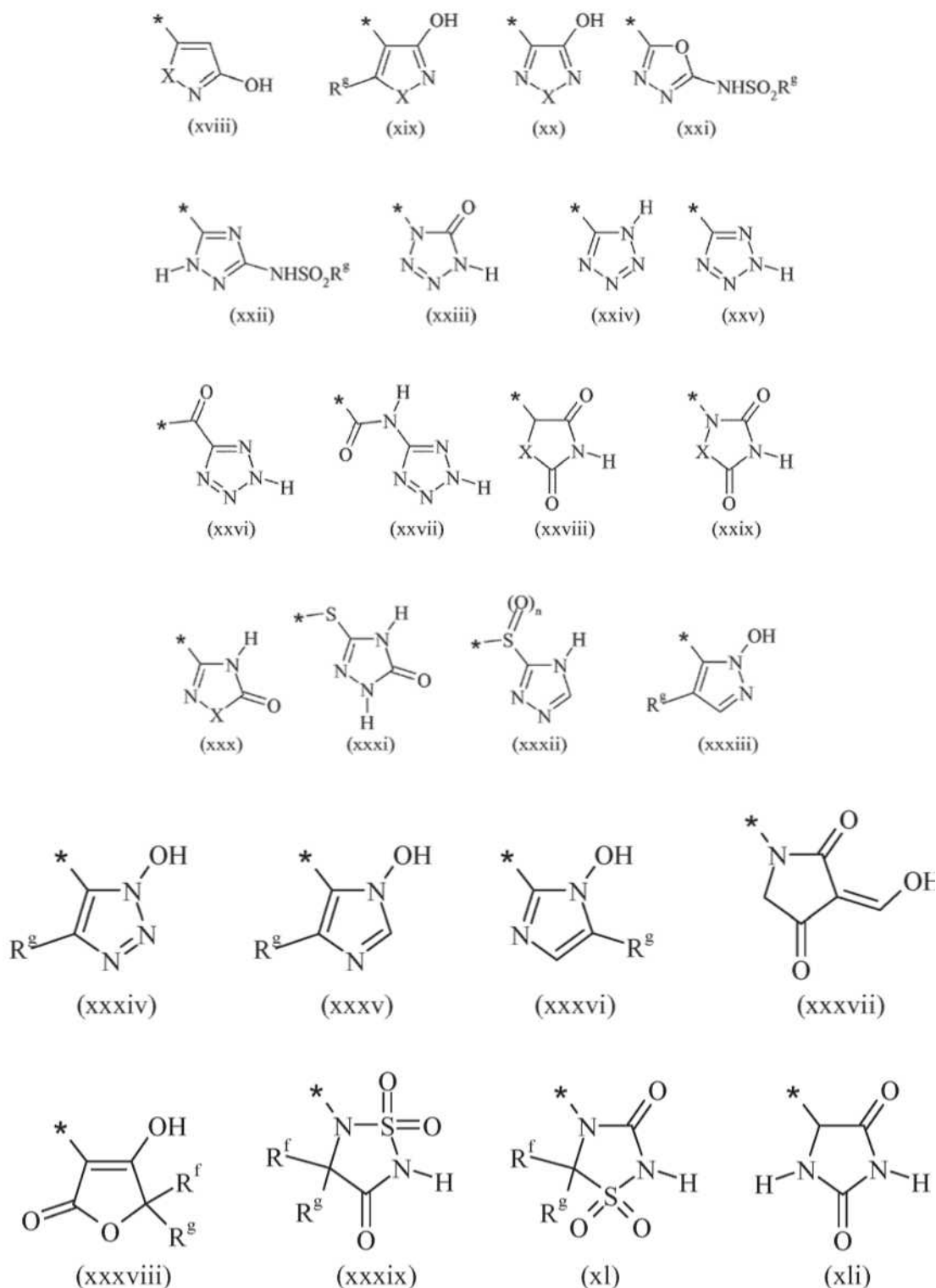


en la que

- 5 T representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 U representa $\text{C}(\text{O})$ o $\text{S}(\text{O})_2$;
 W representa O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{N}(\text{R}^{31})$ o $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$;
 -M- representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 10 R^{31} representa hidrógeno, cianoalquilo (C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcóxicarbonilo C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω , -alquil (C_{1-6})- Ω , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}) donde el isómero de ácido carboxílico se selecciona entre los grupos de fórmula (i)-(xli) proporcionados más adelante;
 15 R^{32} representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilo C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcóxicarbonilo C_{2-6} , alcóxicarbonil C_{2-6} -alquilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C_{1-6})- Ω ;

donde Ω representa uno de los siguientes grupos (i)-(xli):





en los que

- 5 el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;
n es cero, 1 o 2;
X representa oxígeno o azufre;
R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;
R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;
- 10 R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en la que R^d es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes;

R^j representa hidrógeno o halógeno;

R^{33} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, hidroxilo, hidroxi, hidroxi alquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , amino o carboxi;

- 5 R^{34} representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil (C_{1-6})-amino, alquilcarbonilamino (C_{2-6}), alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-sulfonilamino o alquilsulfonilamino (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}); y E, Q, Z, V, R^{12} , R^{15} , R^{16} y R^{23} son como se definen en la reivindicación 1.

- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^{34} representa hidrógeno o hidroxilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E representa $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

- 15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{12} representa hidrógeno o flúor.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{15} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi o trifluorometoxi.

- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^{15} representa difluorometoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{16} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, difluorometoxi o amino.

- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^{16} representa hidrógeno.

12. Un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de $TNF\alpha$.

- 30 13. Un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

- 40 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo, o un cocrystal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 15. Una composición farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende además un principio activo farmacéuticamente aceptable adicional.