



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 013 256**

⑮ 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

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2019** PCT/US2019/058599

⑯ Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** WO20092394

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2019** E 19805085 (8)

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** EP 3873900

⑭ Título: **Derivados de imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de la integrina alfa4beta7 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

⑯ Prioridad:

**30.10.2018 US 201862752848 P**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2025**

⑯ Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)**  
333 Lakeside Drive  
Foster City, California 94404, US

⑯ Inventor/es:

**BLOMGREN, PETER A.;**  
**CAMPBELL, TARYN;**  
**CHANDRASEKHAR, JAYARAMAN;**  
**CLARK, CHRISTOPHER T.;**  
**CODELLI, JULIAN A.;**  
**CURRIE, KEVIN S.;**  
**KROPF, JEFFREY E.;**  
**MOAZAMI, YASAMIN;**  
**NAVA, NICOLE;**  
**PATEL, LEENA;**  
**PERREAULT, STEPHANE;**  
**PERRY, JASON K.;**  
**SEDILLO, KASSANDRA F.;**  
**SEGER, NATALIE;**  
**STEVENS, KIRK L.;**  
**TREIBERG, JENNIFER ANNE;**  
**YEUNG, SUET C. y**  
**ZHAO, ZHONGDONG**

⑯ Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 3 013 256 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 imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de la integrina alfa4beta7 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

5

**[0001]** Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/752.848, presentada el 30 de octubre de 2018.

## CAMPO

10

**[0002]** La presente divulgación se refiere en general a nuevos compuestos que tienen una acción inhibidora de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , y a estos nuevos compuestos para su uso en terapia.

## ANTECEDENTES

15

**[0003]** Las integrinas son proteínas heterodímeras de la superficie celular que participan en numerosos procesos celulares, incluidas las interacciones entre células y entre células y la matriz extracelular. Tras la unión de un ligando extracelular, las integrinas median la transducción de señales al interior de la célula, lo que da como resultado la captura, adhesión e infiltración de células linfocitarias en el tejido.

20

**[0004]** Las integrinas son proteínas heterodímeras que consisten en una subunidad alfa y una subunidad beta. Se conocen 18 subunidades alfa y 8 subunidades beta. La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa en la superficie de los linfocitos y reconoce el ligando extracelular molécula de adhesión celular dirigida a la mucosa-1 (MAdCAM-1). La integrina  $\alpha 4\beta 7$  regula el tráfico de linfocitos hacia los tejidos intestinales y su retención en ellos a través de su interacción con MAdCAM-1, que se expresa en las vérulas de la mucosa intestinal y en las vérulas endoteliales altas (HEV) de los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT). La inhibición de las interacciones de las integrinas con sus respectivos ligandos se ha propuesto como un método eficaz para tratar una variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y el bloqueo de la interacción  $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 ha demostrado tener un beneficio terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

30

**[0005]** Los compuestos que son inhibidores de la adhesión celular mediada por la integrina  $\alpha 4$  y su uso en terapia se describen en los documentos WO 99/36393 y EP 2 842 945.

35

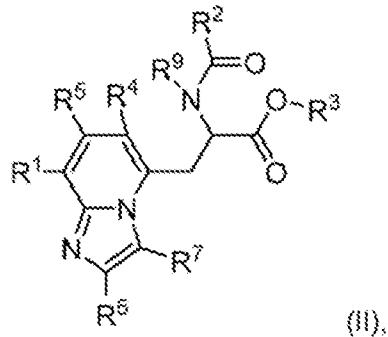
**[0006]** Existe la necesidad de moléculas antagonistas de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  mejoradas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

## RESUMEN

**[0007]** La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

40

**[0008]** En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$R^1$  se selecciona entre  $A^1$  y  $A^2$ ;

$A^1$  es un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre S, N y O; en donde  $A^1$  comprende opcionalmente de uno a tres C(O); y en donde  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{A1}$ ; y

60

$A^2$  es un arilo  $C_{6-10}$ , opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{A1}$ ;

en donde cada  $R^{A1}$  se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo,  $-NR^{1a}R^{1b}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_m$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclico de 3-6 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros,  $-O$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  $-O$ -(heterociclico de 3-6 miembros),  $-O$ -alquileno  $C_{1-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$  y  $-O$ -fenilo;

65

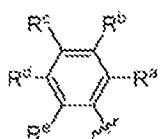
en donde cada cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclico de 3-6 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros,  $-O$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  $-O$ -(heterociclico de 3-6 miembros),  $-O$ -alquileno  $C_{1-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$  y  $-O$ -fenilo de  $R^{A1}$  está opcionalmente sustituido

con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>; y

5 en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>A1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>1c</sup>; en donde cada R<sup>1c</sup> se selecciona independientemente de entre alcoxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros de R<sup>1c</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>1d</sup>; y  
en donde cada R<sup>1d</sup> se selecciona independientemente de entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros;

R<sup>2</sup> es

10



15

en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-8</sub>, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>2e</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -CONR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COOR<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COR<sup>2e</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 3-8 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

20

en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>2d</sup>;

en donde cada arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>2f</sup>;

en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y heterociclico de 3-8 miembros de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis grupos con uno a seis grupos seleccionados independientemente de =CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> y R<sup>2f</sup>, en donde cada R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>

25

se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>; cada alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de ciano, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

30

en donde R<sup>2e</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo; en donde el fenilo de R<sup>2e</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 6 miembros; y en donde el heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

35

en donde cada R<sup>2d</sup> se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

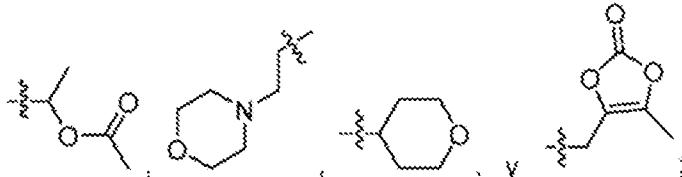
en donde cada R<sup>2f</sup> se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>;

40

R<sup>3</sup> se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>,

45



50

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

m se selecciona entre 0, 1 y 2; y

n es 1 o 2.

55

[0009] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60

[0010] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en terapia.

[0011] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria.

65

5 [0012] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y colangitis esclerosante primaria (CEP).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 [0013] La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . La divulgación también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . La divulgación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La divulgación proporciona además compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Además, en el presente documento se describen métodos de uso (o administración) y elaboración de los compuestos, y usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

### Definiciones y parámetros generales

20 [0014] La siguiente descripción establece métodos ejemplares, parámetros y similares.

25 [0015] Tal como se utilizan en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

30 [0016] Un guión ("") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo,  $-\text{CONH}_2$  está unido a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica ninguna direccionalidad por el orden en el que se escribe o nombra un grupo químico.

35 [0017] Una línea ondulada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,



indica un punto de unión, es decir, muestra el enlace roto por el cual el grupo está conectado a otro grupo descrito.

40 [0018] El prefijo " $\text{C}_{u-v}$ " indica que el siguiente grupo tiene de  $u$  a  $v$  átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo  $\text{C}_{1-8}$ " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

45 [0019] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) formas de realización que se refieren a ese valor o parámetro en sí. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 10\%$ . En otras formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 5\%$ . En ciertas otras formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 1\%$ . Además, el término "aproximadamente  $X$ " incluye la descripción de " $X$ ". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

50 [0020] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado. Como se utiliza en el presente documento, alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo  $\text{C}_{1-20}$ ), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo  $\text{C}_{1-5}$ ), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden estar incluidos todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye *n*-butilo (es decir,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), sec-butilo (es decir,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), isobutilo (es decir,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) y *terc*-butilo (es decir,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); y "propilo" incluye *n*-propilo (es decir,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ) e isopropilo (es decir,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

60 [0021] "Alquileno" (incluidos aquellos que forman parte de otros grupos) se refiere a grupos "alquilo" divalentes ramificados y no ramificados. Como se utiliza en el presente documento, alquileno tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquileno  $\text{C}_{1-20}$ ), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquileno  $\text{C}_{1-5}$ ), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquileno  $\text{C}_{1-6}$ ) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquileno  $\text{C}_{1-4}$ ). Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno o 1,2-dimetiletileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propileno y butileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión con el mismo

número de carbonos. Así, por ejemplo, el propileno también incluye 1-metiletileno y el butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

5 [0022] "Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-5</sub>), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-6</sub>) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-4</sub>). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluidos 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

10 [0023] "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2-20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2-5</sub>), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2-6</sub>) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2-4</sub>). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

15 [0024] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, iso-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno.

20 [0025] "Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmethylcarbonilo y benzoilo.

25 [0026] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) incluyendo sistemas fusionados. Como se usa en el presente documento, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C<sub>6-20</sub>), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C<sub>6-12</sub>) o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C<sub>6-10</sub>). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Sin embargo, arilo no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

30 [0027] "Azido" se refiere al grupo -N<sub>3</sub>.

35 [0028] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

40 [0029] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, con puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa en el presente documento, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-20</sub>), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>) o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluidos sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos.

45 [0030] "Puente" se refiere a una fusión de anillos en la que átomos no adyacentes en un anillo están unidos por un sustituyente divalente, como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un único heteroátomo. Quinuclidinilo y adamantanilo son ejemplos de sistemas de anillos con puentes.

50 [0031] El término "fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

55 [0032] "Espiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro.

60 [0033] "Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF<sub>2</sub>) y trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>).

65 [0034] El término "heterociclico" o "heterociclo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o a un sistema de anillos múltiples no aromáticos que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado entre grupos O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> y N-óxido). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclico tiene de 3 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares o por ejemplo de 5 a 6 átomos anulares. Por lo tanto, el término incluye anillos saturados o parcialmente insaturados individuales (por

ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples (por ejemplo, heterociclico bicíclico) se pueden conectar entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, entre otros, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiopreno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares. Los heterociclos incluyen espirociclos, como, por ejemplo, aza u oxo-espiroheptanos. Los grupos heterociclico también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluidos sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, por ejemplo, 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona y similares. Otros ejemplos de heterociclos incluyen 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonanilo y hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo, por ejemplo.

**[0035]** "Hidroxilo" e "hidroxi" se utilizan indistintamente y hacen referencia a -OH. "Oxo" hace referencia al grupo (=O) o (0). Cuando existen formas tautoméricas del compuesto, los grupos hidroxilo y oxo son intercambiables.

**[0036]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, incluyendo grupos que tienen un tautómero aromático o estructura de resonancia, que tienen un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con al menos un heteroátomo en el anillo, es decir, uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el nitrógeno o azufre puede estar oxidado. Por lo tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> y N-óxido. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares C(O). Como se utiliza en el presente documento, heteroarilo incluye de 5 a 20 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 20 miembros), de 5 a 12 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 12 miembros) o de 5 a 10 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 10 miembros) y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y formas oxidadas de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridin-2(1H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, quinolin-2(1H)-ona, pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se superpone con el arilo como se definió anteriormente.

**[0037]** "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

**[0038]** Siempre que la representación gráfica de un grupo termina en un átomo de nitrógeno con enlace simple, ese grupo representa un grupo -NH a menos que se indique lo contrario. De manera similar, a menos que se exprese lo contrario, se implican átomos de hidrógeno y se consideran presentes cuando es necesario en vista del conocimiento de un experto en la materia para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

**[0039]** Se pueden utilizar ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente, como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se puede denominar como un grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan en el presente documento como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el cual la fracción se une al resto de la molécula.

**[0040]** Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden o no ser reemplazados por una fracción distinta del hidrógeno.

**[0041]** El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Los uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amida, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxi, hidrazina, imino, oxo, nitrógeno, nitrógeno, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, que está sustituido además por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a incluirse en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no tienen como objetivo incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos de flúor o heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo). Dichos patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se utiliza para

modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en este documento. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, todos los sustituyentes del grupo no están sustituidos.

- 5      **[0042]** En algunas formas de realización, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo. En formas de realización adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "heterociclico sustituido" se refiere a un grupo heterociclico que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterociclico, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo, alcoxi y ciano; "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes, incluidos halo, alquilo, haloalquilo, heterociclico, heteroarilo, alcoxi y ciano, y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo  $-S(O)_2R$ , en el que R está sustituido con uno o más sustituyentes, incluidos alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo. En otras formas de realización, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos además con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras formas de realización, los sustituyentes pueden estar sustituidos además con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.
- 10     **[0043]** Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto en la materia entenderá que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.
- 15     **[0044]** Cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número mísico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a,  $^2H$  (deuterio, D),  $^3H$  (tritio),  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}Cl$  y  $^{125}I$ . Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3H$ ,  $^{13}C$  y  $^{14}C$ . Estos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de obtención de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.
- 20     **[0045]** La divulgación también incluye compuestos de la presente divulgación, en los que 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplaza por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos muestran una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de la presente divulgación, cuando se administra a un mamífero, particularmente a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.
- 25     **[0046]** Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con  $^{18}F$  puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la presente divulgación.
- 30     **[0047]** La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.
- 35     **[0048]** En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos.

5 [0049] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como aminas de alquilo, aminas de dialquilo, aminas de trialquilo, aminas de alquilo sustituidas, aminas de di(alquilo sustituidas), aminas de tri(alquilo sustituidas), aminas de alquenil, aminas de dialquenil, aminas de trialquenil, aminas de alquenil sustituidas, aminas de di(alquenil sustituidas), aminas de tri(alquenil sustituidas), aminas mono, di o tricicloalquiladas, mono, di o triariladas o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(*n*-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etylpiridina y similares.

10 15 [0050] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

20 25 [0051] Tal como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios a las composiciones.

30 35 [0052] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

40 [0053] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos pueden, en algunas formas de realización, administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

45 [0054] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

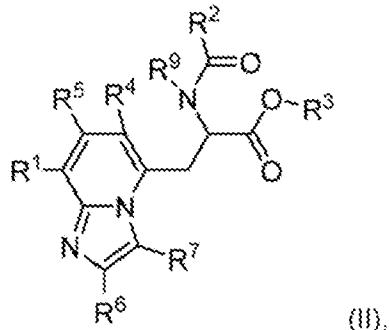
50 55 [0055] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto, y la enfermedad o afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia.

60 65 [0056] El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ " o variantes de la misma se refiere a una disminución en la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud en relación con la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  en ausencia del compuesto de la presente solicitud. "Inhibición de  $\alpha 4\beta 7$ " se refiere a una disminución en la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en este documento en relación con la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  en ausencia del compuesto descrito en este documento. En algunas formas de realización, la inhibición de la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento, o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

## COMPUESTOS

[0057] En el presente documento se proporcionan compuestos que funcionan como inhibidores de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

5 [0058] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que  $R^1$  se selecciona entre  $A^1$  y  $A^2$ ,

$A^1$  es un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre S, N y O; en la que  $A^1$  comprende opcionalmente de uno a tres C(O); y en la que  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{A1}$ ; y

$A^2$  es un arilo C<sub>6-10</sub>, opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{A1}$ ;

25 en donde cada  $R^{A1}$  se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquileno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y -O-fenilo;

30 en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquileno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y -O-fenilo de  $R^{A1}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>; y

35 en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> de  $R^{A1}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres  $R^{1c}$ ;

en donde cada  $R^{1c}$  se selecciona independientemente de entre alcoxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros;

en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros de  $R^1e$  está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres  $R^{1d}$ ; y

40 en donde cada  $R^{1d}$  se selecciona independientemente de entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros;

en donde cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  se selecciona independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>2e</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>2e</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -CONR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COOR<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COR<sup>2e</sup>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 3-8 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

45 en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos  $R^{2d}$ ; y

en donde cada arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $R^{2f}$ ;

en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y heterociclico de 3-8 miembros de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido con uno a seis grupos con uno a seis grupos seleccionados independientemente de =CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> y  $R^{2f}$ ;

50 en donde cada  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>;

cada alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub> de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de ciano, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros;

en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

55 en donde  $R^{2e}$  se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo;

en donde el fenilo de  $R^{2e}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 6 miembros; y

en donde el heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

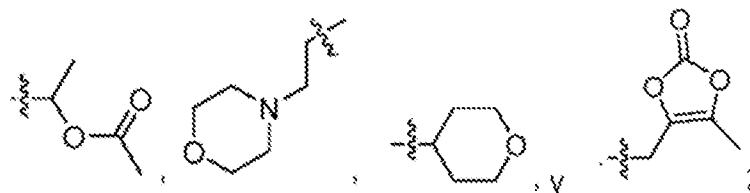
60 en donde cada  $R^{2d}$  se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>;

en donde cada  $R^{2f}$  se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> de  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>;

$R^3$  se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

5

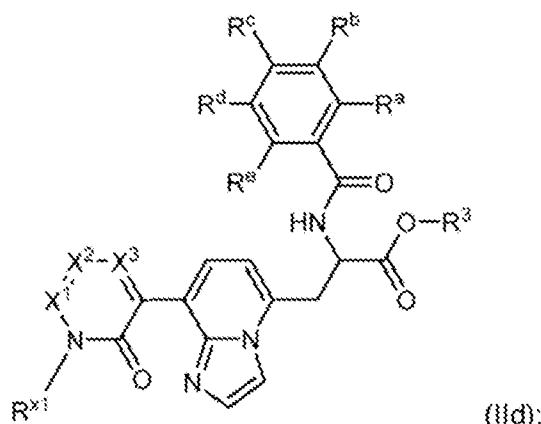


cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre H, F,  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CF}_3$ ;

$R^9$  se selecciona entre H, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

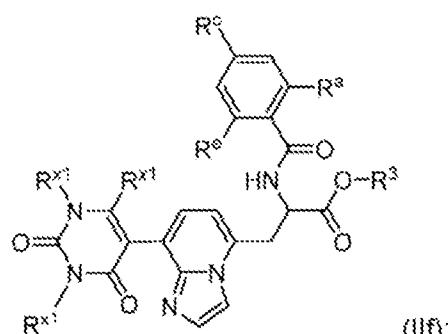
15 cada  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
m se selecciona entre 0, 1 y 2; y  
n es 1 o 2.

20 [0059] En una forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (IId), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



40  $R^3$  es como se definió anteriormente en la fórmula (II).  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II). Cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  se selecciona independientemente de  $\text{CR}^{x1}$  y N, y cada  $R^{x1}$  se selecciona independientemente de H y  $R^{A1}$ .

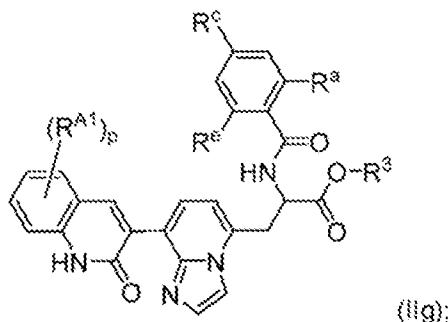
[0060] En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de Fórmula (IIIf), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde  $R^3$  es como se definió anteriormente en la fórmula (II).  $R^a$ ,  $R^c$  y  $R^e$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $R^{x1}$  se selecciona independientemente de H y  $R^{A1}$ .

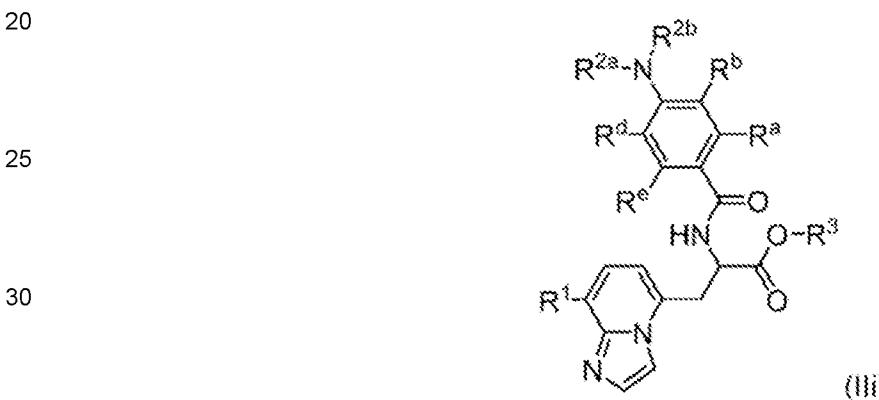
[0061] En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (IIg), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

65



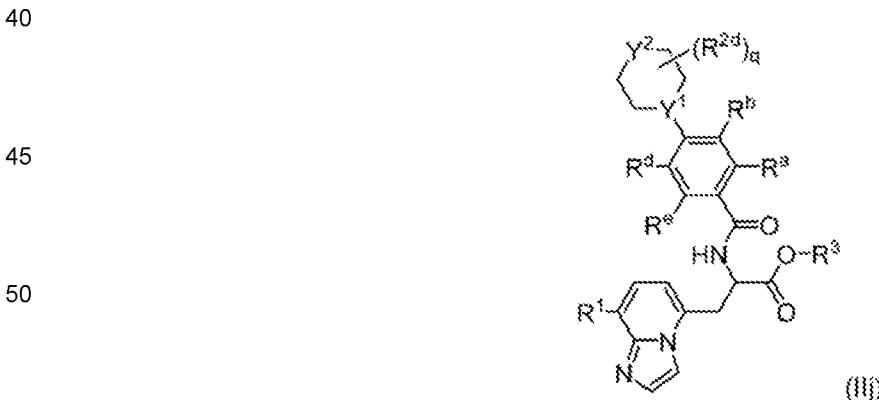
en donde  $R^3$  y  $R^{A1}$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $R^a$ ,  $R^c$  y  $R^e$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $p$  es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

20 [0062] En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  y  $R^e$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).

40 [0063] En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (IIj), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^{2d}$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  y  $R^e$  son como se definieron anteriormente en la fórmula (II).  $Y^1$  se selecciona entre  $CR^{Y1}$  y  $N$ .  $Y^2$  se selecciona entre  $CR^{Y2}R^{Y1}$ ,  $NR^{Y2}$ ,  $0$  y  $S(O)_2$ . Cada  $R^{Y1}$  se selecciona independientemente entre  $H$  y  $R^{2d}$ .  $R^{Y2}$  se selecciona entre  $H$ , alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ .  $q$  es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

60 [0064] En algunas formas de realización de fórmula (II) (III) o (IIj),  $R^1$  se selecciona de fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoxazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, quinazolindionilo, piridopirimidina-dionilo e imidazopiridinonilo; y cada  $R^1$  está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cuatro  $R^{A1}$ . En algunas formas de realización, cada  $R^{A1}$  se selecciona de forma independiente de halo,  $CN$ ,  $OH$ ,  $-NR^{1a}R^{1b}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxilo  $C_{1-4}$  y  $-S(O)alquilo C_{1-6}$ . En algunas formas de realización, cada  $R^{A1}$  se selecciona independientemente de  $F$ ,  $Cl$ ,  $CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-$

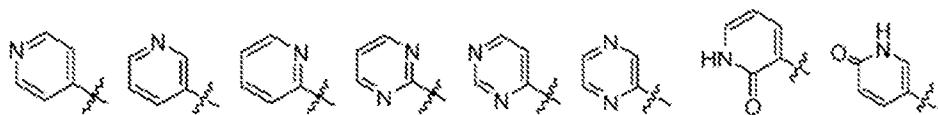
OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>.

[0065] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIj), R<sup>1</sup> se selecciona entre

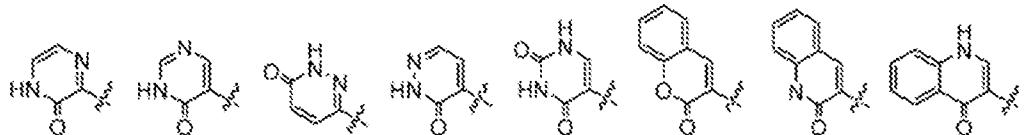
5



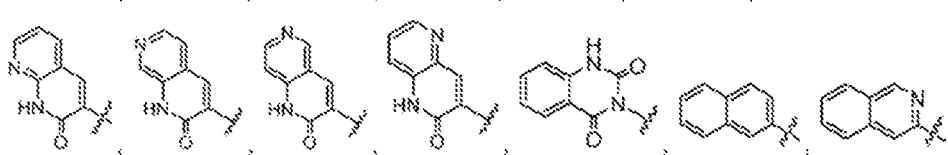
10



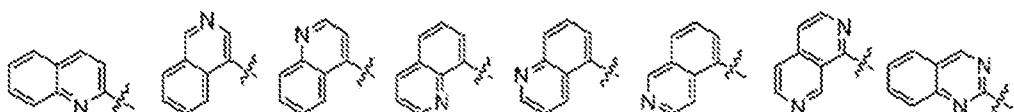
15



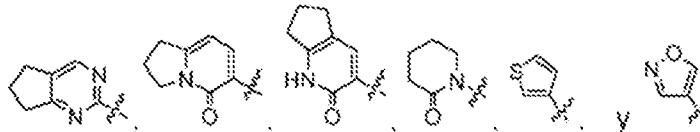
20



25

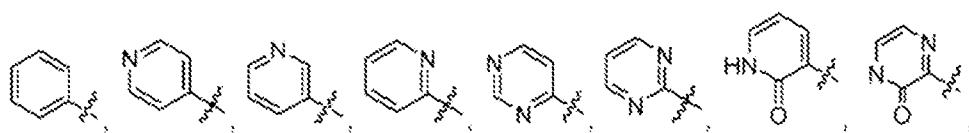


30

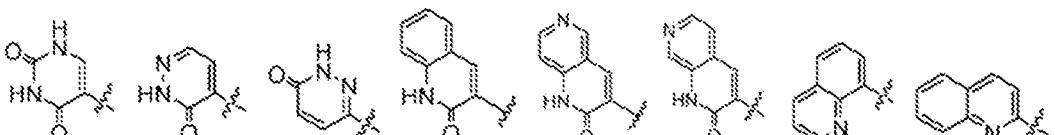
; y cada R<sup>1</sup> está opcionalmente35 sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>.

[0066] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIj), R<sup>1</sup> se selecciona de

40



45



50

; y cada R<sup>1</sup> está opcionalmente55 sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>.

[0067] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIj), R<sup>1</sup> es A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>, cada A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> está sustituido con uno a cuatro R<sup>A1</sup>, y cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente entre halo, CN, OH, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

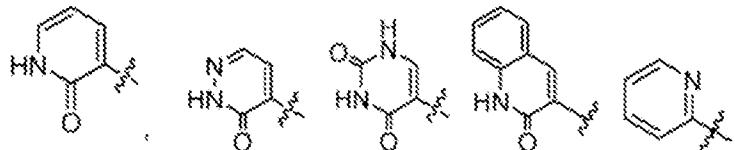
60



65

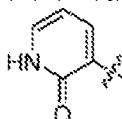
5 y  $-S(O)_2$ -alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10 [0068] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIIj), R<sup>1</sup> se selecciona de



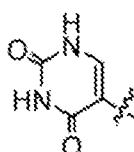
25 cada R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

30 [0069] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIIj), R<sup>1</sup> es



40 que está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

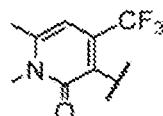
45 [0070] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIIj), R<sup>1</sup> es



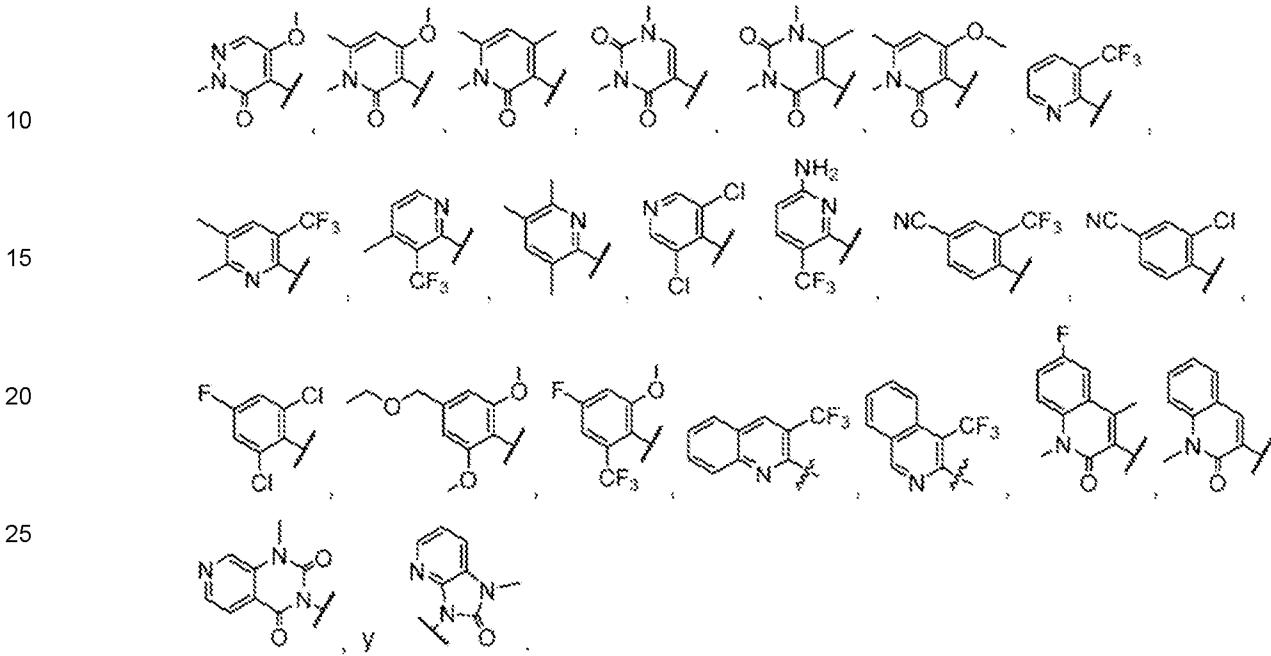
55 opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

60 [0071] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIIj), R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>A1</sup>; y cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

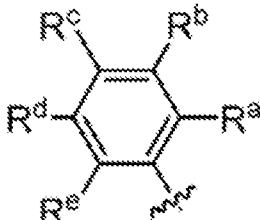
65 [0072] En algunas formas de realización de fórmula (II), (III) o (IIIj), R<sup>1</sup> se selecciona entre



5



[0073] De acuerdo con la presente invención, R<sup>2</sup> de fórmula (II) es



35

40

En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIf), (IIg), (III) o (IIIj), cada R<sup>a</sup> y R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, tanto R<sup>a</sup> como R<sup>e</sup> son F. En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (III) o (IIIj), cada R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, tanto R<sup>b</sup> como R<sup>d</sup> son H.

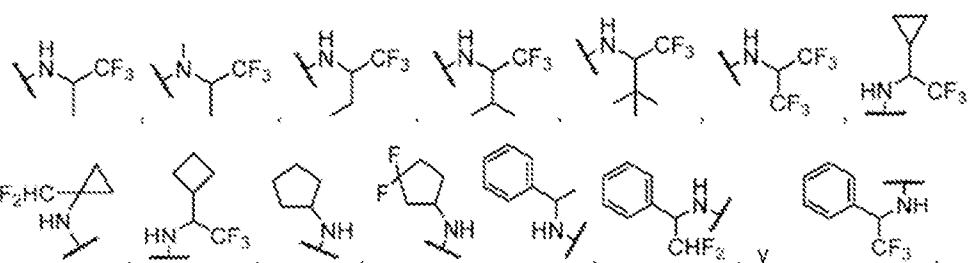
[0074] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y heterociclico de 3-8 miembros. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona de -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> y heterociclico de 3-6 miembros. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>.  
 50 En algunas formas de realización, R<sup>2a</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es -NHR<sup>2b</sup>. En algunas formas de realización, R<sup>2b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2b</sup> es haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2b</sup> es -alquileno C<sub>1-8</sub>-CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2b</sup> se selecciona entre -metileno-CF<sub>3</sub>, -etileno-CF<sub>3</sub>, -propileno-CF<sub>3</sub>, -butileno-CF<sub>3</sub> y -pentileno-CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2b</sup> es -alquileno C<sub>1-8</sub>-CF<sub>3</sub> sustituido con fenilo. En algunas formas de realización, fenilo está sustituido con uno o tres grupos seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, fenilo está sustituido con un grupo seleccionado entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

[0075] En algunas formas de realización de la fórmula (II), (IId), (IIf) o (IIg), R<sup>c</sup> es H, -CHF<sub>2</sub>,

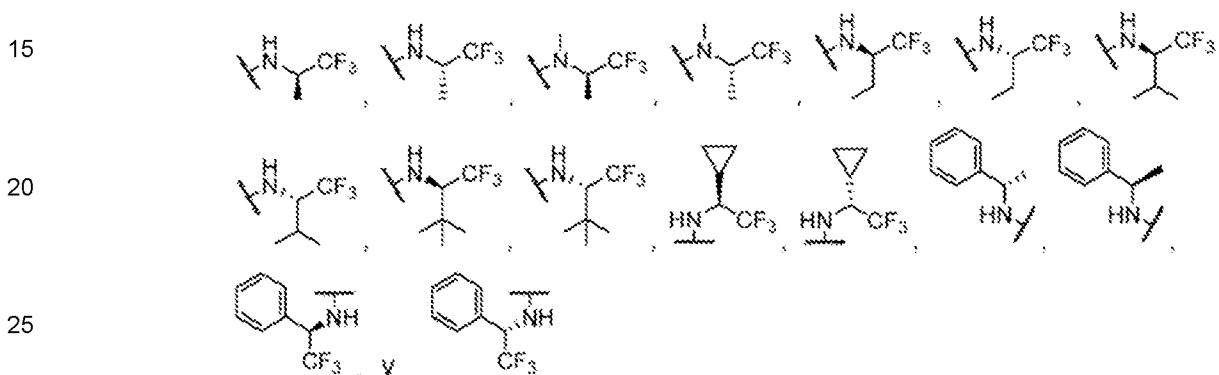
60



65

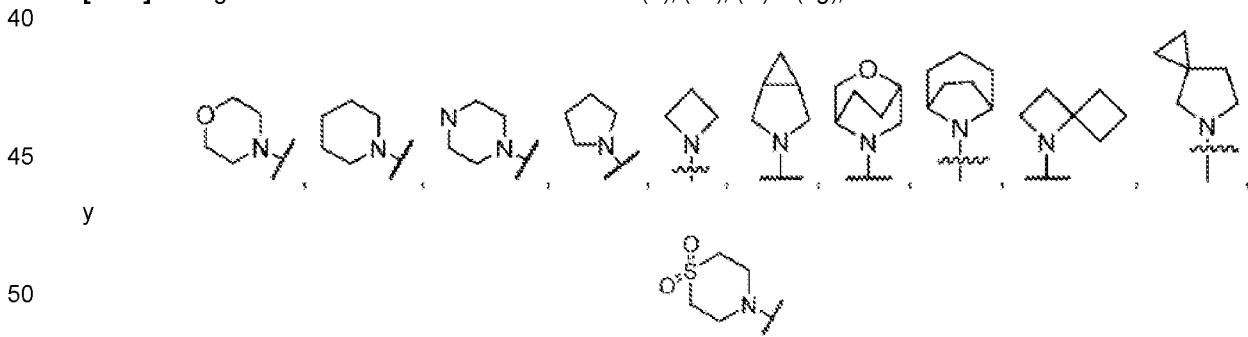


[0076] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de



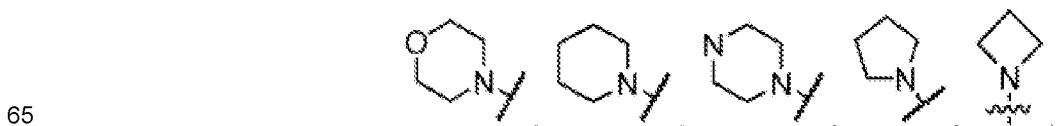
[0077] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> es heterociclo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>2f</sup>. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es heterociclo de 3-8 miembros espiro, fusionado o puenteado. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona de azetidinilo, aziridinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo y quinuclidinilo; cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>2f</sup>. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y pirrolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>2f</sup>. Cada R<sup>2f</sup> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>2f</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

[0078] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de



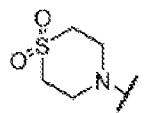
y cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y -CH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-5</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y ciclopropilo. En algunas formas de realización, cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

60 [0079] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de



y

5



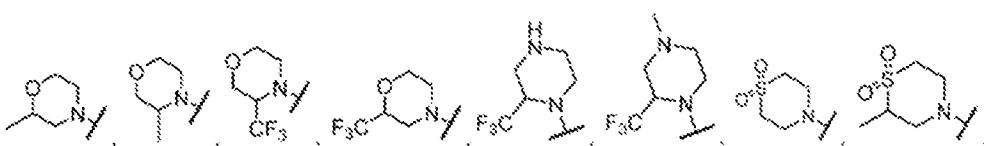
y cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de F, Cl, OH, CN, NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y -CH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-5</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

10 [0080] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de

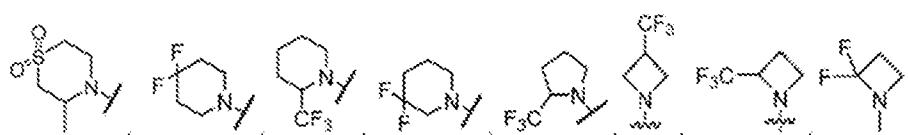
15



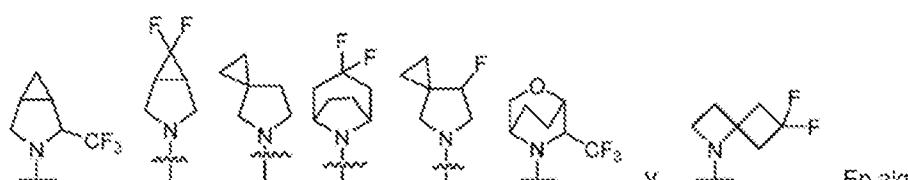
20



25



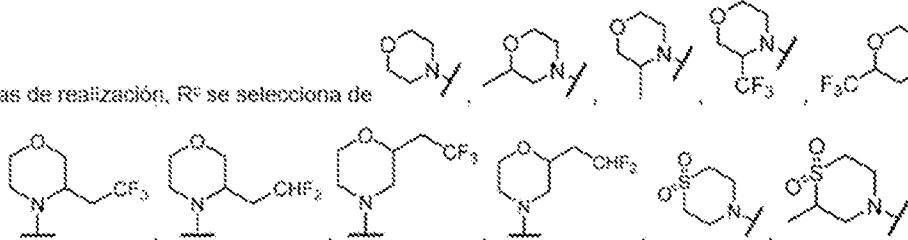
30



35

En algunas  
35 formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona de

40



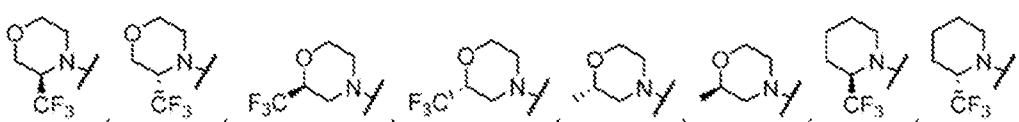
45



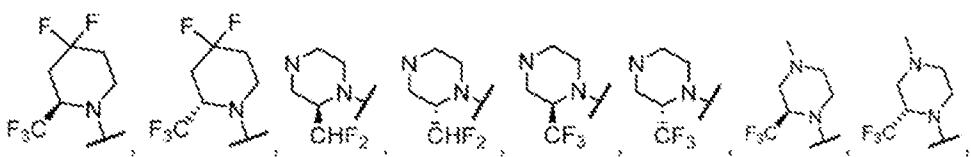
50

50 [0081] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona de

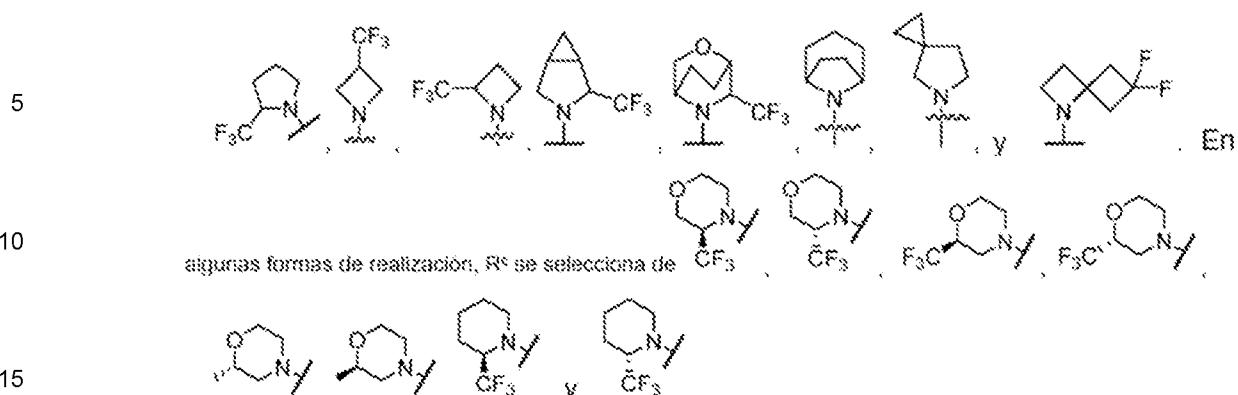
55



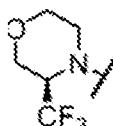
60



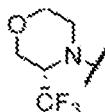
65



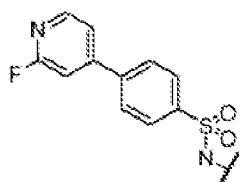
[0082] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> es



25 En formas de realización, R<sup>c</sup> es



[0083] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, R<sup>2c</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2c</sup> se selecciona entre -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>2c</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con piridinilo, y el piridinilo está opcionalmente sustituido con halo. En algunas formas de realización, el piridinilo está opcionalmente sustituido con F. En 35 algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es



[0084] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf) o (IIg), R<sup>c</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> se selecciona entre H y -CF<sub>3</sub>.

[0085] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf), (IIg), (III) o (Iij), R<sup>3</sup> es H.

50 [0086] En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf), (IIg), (III) o (Iij), R<sup>3</sup> es H. En algunas formas de realización de fórmula (II), (IId), (IIIf), (IIg), (III) o (Iij), R<sup>3</sup> es metilo. En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> es etilo. En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> es propilo.

[0087] En algunas formas de realización de fórmula (II), cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

55 [0088] En algunas formas de realización de fórmula (IId), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>x1</sup>. En algunas formas de realización, X<sup>1</sup> es N; y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>x1</sup>. En algunas formas de realización, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son CR<sup>x1</sup>; y X<sup>3</sup> es N. En algunas formas de realización (IId) o (IIIf), cada R<sup>x1</sup> se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>. En algunas formas de realización, cada R<sup>x1</sup> se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

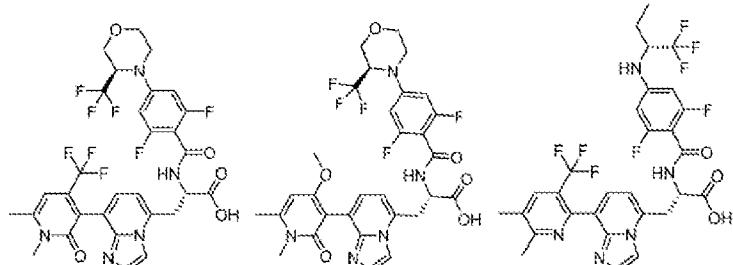
[0089] En algunas formas de realización de fórmula (IIg), p se selecciona entre 1, 2, 3 y 4. En algunas formas de realización, p se selecciona entre 1, 2 y 3.

65 [0090] En algunas formas de realización de fórmula (IIj), Y<sup>1</sup> es CH o N. En algunas formas de realización, Y<sup>1</sup> es N. En algunas formas de realización, Y<sup>2</sup> se selecciona de entre CH<sub>2</sub>, NR<sup>y2</sup>, O y S(O)<sub>2</sub>. En algunas formas de realización, Y<sup>1</sup> es N

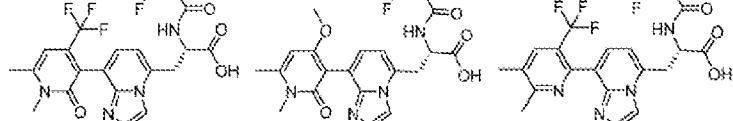
e  $Y^2$  es O. En algunas formas de realización,  $Y^1$  es N e  $Y^2$  es  $CH_2$ . En algunas formas de realización,  $Y^1$  es N e  $Y^2$  es  $S(O)_2$ . En algunas formas de realización, cada  $R^{2d}$  se selecciona independientemente de entre F, OH, - $CH_3$ , - $CH(CH_3)_2$ , - $CH_2F$ , - $CHF_2$  y - $CF_3$ . En algunas formas de realización,  $R^{2d}$  es - $CF_3$ .

- 5 [0091] En algunas formas de realización de la fórmula (IIj), q se selecciona entre 0 y 1. En algunas formas de realización, q es 1.
- [0092] En una forma de realización, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de los ejemplos 1-96.
- 10 [0093] En una forma de realización, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de los ejemplos 97-121.
- [0094] En una forma de realización, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de:

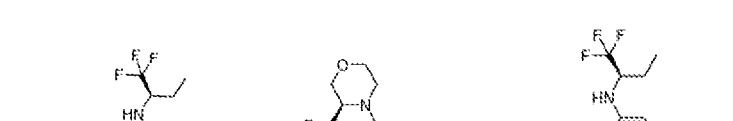
15



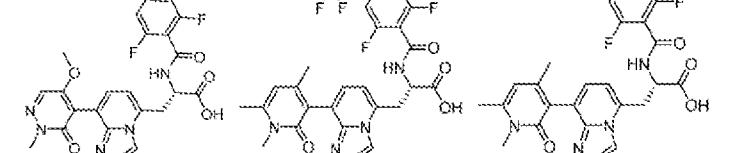
20



25



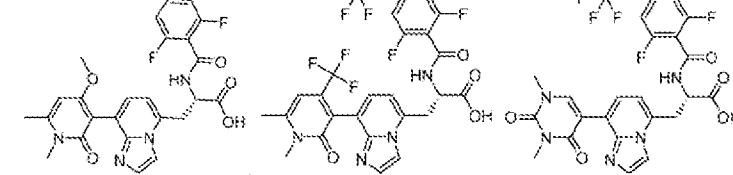
30



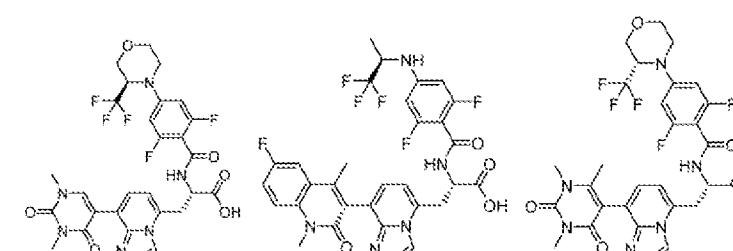
35



40



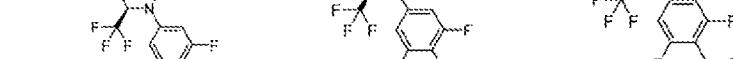
45



50



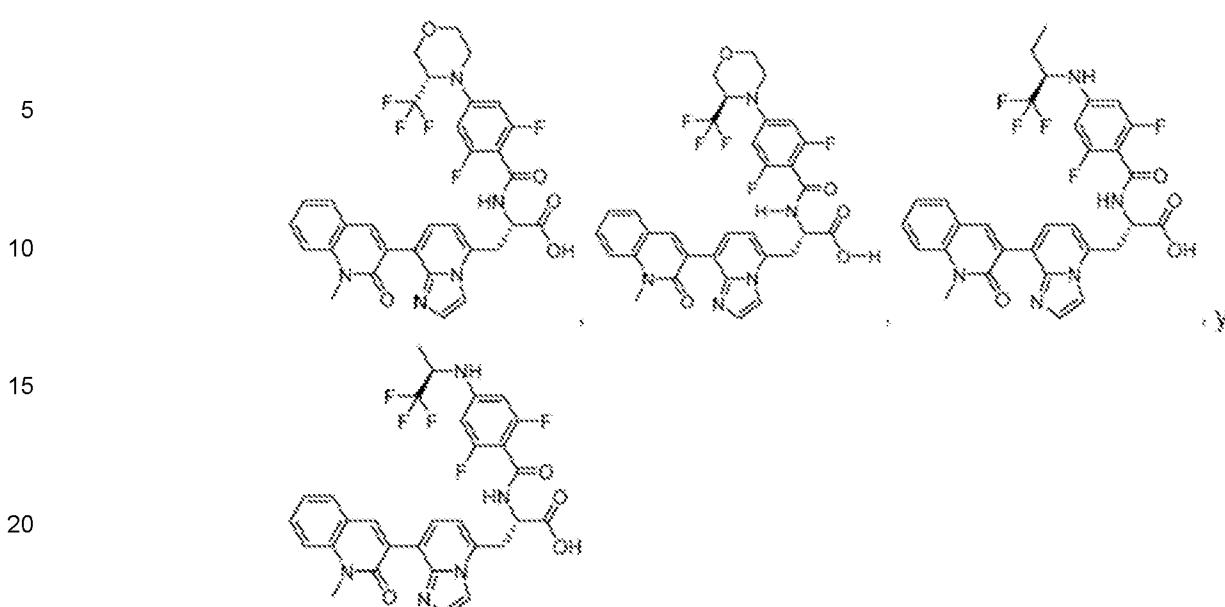
55



60



65



- 25 **[0095]** También se proporcionan compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos, en los que de 1 a  $n$  átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que  $n$  es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.
- 35 **[0096]** En algunas formas de realización, el compuesto de la presente divulgación contiene de uno a seis deuterio ( $^2\text{H}$  o D). En algunas formas de realización, uno de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$  y  $\text{R}^e$  contiene de uno a seis D. En algunas formas de realización,  $\text{R}^e$  contiene de uno a seis D. En algunas formas de realización,  $\text{R}^e$  es  $\text{CD}_3$ .
- 40 **[0097]** También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, se puede producir disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.
- 45 **[0098]** Un "solvato" se forma mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.
- 50 **[0099]** En ciertas formas de realización, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, la forma ópticamente activa, se puede obtener mediante síntesis asimétrica o mediante resolución del racemato. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, también se proporcionan las formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos de hidroxiamidina descritos en el presente documento. Específicamente, se incluyen las formas Z y E incluso si solo se nombra una designación para los dobles enlaces carbono-carbono así como para el enlace de hidroxiamidina.

- [0100] Cuando no se especifica la quiralidad pero está presente, se entiende que la forma de realización está dirigida a la forma diastereomérica o enantioméricamente enriquecida específica; o a una mezcla racémica o escalémica de dicho(s) compuesto(s).
- 5 [0101] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla "escalémica".
- 10 [0102] Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.
- 15 [0103] Los "atropisómeros" son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedita alrededor de un enlace simple, donde la barrera a la rotación alrededor del enlace es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de estereoisómeros individuales.
- 20 [0104] Las composiciones proporcionadas en el presente documento que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos pueden incluir mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento, del mismo modo que si todas y cada una de las formas isoméricas se enumeraran de forma específica e individual.
- 25 [0105] En ciertas formas de realización, también se proporcionan quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos. Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma mediante la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede producirse mediante interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominadas enlaces iónicos).
- 30 **Usos terapéuticos de los compuestos**
- [0106] Los métodos descritos en el presente documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o un ser humano. En este contexto, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para una variedad de propósitos, incluidos propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse *ex vivo* para determinar el programa y/o la dosificación óptima de administración de un inhibidor de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  para una indicación, tipo de célula, individuo y otros parámetros determinados. La información obtenida de dicho uso puede usarse para propósitos experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. A continuación se describen otros usos *ex vivo* para los que puede ser adecuada la invención o que resultarán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis segura o tolerable en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos conocidos comúnmente por los expertos en la materia.
- 40 [0107] En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (II), (IId), (IIf), (IIg), (III) o (IIIj), o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado de los mismos, se pueden utilizar para tratar sujetos que tienen o se sospecha que tienen estados patológicos, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente como "indicaciones") que responden o se cree que responden a la inhibición de la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar para inhibir la actividad de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar para inhibir reacciones inmunitarias excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de una célula, como una célula cancerosa, o inhibir la immunosupresión.
- 45 [0108] En los párrafos siguientes de esta descripción se pueden describir métodos de tratamiento. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención, en algunos aspectos o formas de realización, se refiere a los compuestos o composiciones farmacéuticas del primer o segundo aspecto para su uso en dichos métodos.
- 50 [0109] Los compuestos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria.

- [0110] En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 [0111] En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento y al menos un agente terapéutico adicional y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 [0112] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en este documento para su uso en terapia.
- [0113] Además, se describe en este documento un compuesto descrito en este documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección proporcionada en este documento.
- 15 [0114] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento útil para el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que es susceptible de tratamiento mediante la inhibición de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos descritos en el presente documento incluyen un tumor sólido, diabetes, una enfermedad inflamatoria, enfermedad de injerto contra huésped, colangitis esclerosante primaria, VIH, una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hepatitis alcohólica, lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica.
- 20 [0115] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto descrito en este documento útil para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente que está mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ .
- 25 [0116] "Administrar" o "administración" se refiere a la administración de uno o más agentes terapéuticos a un paciente. En algunas formas de realización, la administración es una monoterapia en la que un compuesto descrito en el presente documento es el único ingrediente activo administrado al paciente que necesita terapia. En otra forma de realización, la administración es una coadministración de modo que dos o más agentes terapéuticos se administran juntos durante el curso del tratamiento. En algunas formas de realización, dos o más agentes terapéuticos pueden coformularse en una 30 única forma de dosificación o "unidad de dosificación combinada", o formularse por separado y posteriormente combinarse en una unidad de dosificación combinada, como es típicamente para la administración intravenosa o la administración oral como una tableta o cápsula mono o bicapa.
- 35 [0117] En algunas formas de realización, el compuesto descrito en el presente documento se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz, tal como, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de dicho compuesto. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis. En otras formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg, 40 aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg por dosis.
- 45 [0118] En algunas formas de realización, el compuesto descrito en el presente documento y al menos un agente terapéutico adicional se administran a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz de cada agente, independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de un compuesto o formulación por dosis por compuesto. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en el presente documento y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por compuesto por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en el presente documento y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por compuesto por dosis. En otras formas de realización, la cantidad efectiva del tratamiento combinado de un compuesto descrito en este documento y un compuesto adicional es para cada 50 componente, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 500 mg cada uno por dosis.
- 55 [0119] En algunas formas de realización, la dosis de un compuesto descrito en el presente documento y/o una combinación de la dosis del compuesto descrito en el presente documento y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otra forma de realización más, la dosis de un compuesto descrito en el presente documento y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra como una dosis de carga de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por compuesto el primer día y cada día o en días alternos o semanalmente durante hasta un mes seguido de un régimen regular de un compuesto descrito en el presente documento y/o uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. La dosis de mantenimiento puede ser de

aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o semanalmente, para cada componente de un régimen farmacológico de múltiples componentes. Un cuidador calificado o un médico tratante sabe qué régimen de dosis es mejor para un paciente en particular o condiciones particulares que presenta y tomará decisiones apropiadas sobre el régimen de tratamiento para ese paciente. Por lo tanto, en otra forma de realización, el cuidador calificado puede adaptar un régimen de dosis del compuesto descrito en este documento y/o un agente terapéutico adicional como se describe en este documento para que se ajuste a las necesidades particulares del paciente. Por lo tanto, se entenderá que la cantidad de la dosis de un compuesto descrito en este documento y la cantidad de la dosis de un agente terapéutico adicional realmente administrada generalmente serán determinadas por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluidas las afecciones que se van a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real (por ejemplo, sal o base libre) administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 [0120] La coadministración también puede incluir la administración de fármacos componentes, por ejemplo, uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un segundo, 15 tercero, cuarto o quinto). Dicha combinación de uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales se puede administrar simultáneamente o en secuencia (uno después del otro) dentro de un período de tiempo razonable de cada administración (por ejemplo, aproximadamente 1 minuto a 24 horas) dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de cada agente o la combinación. La coadministración también 20 puede implicar el tratamiento con una combinación fija en la que los agentes del régimen de tratamiento se pueden combinar en una dosis fija o un medio de dosis combinada, por ejemplo, sólido, líquido o aerosol. En algunas formas de realización, se puede utilizar un kit para administrar el fármaco o los componentes del fármaco.

15 [0121] Por lo tanto, también se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de 25 formulaciones de uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, a través de un kit a un paciente que lo necesite. Se entenderá que un cuidador calificado administrará o dirigirá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o combinaciones de compuestos de la presente divulgación.

30 [0122] La "administración intravenosa" es la administración de sustancias directamente en una vena, o "por vía intravenosa". En comparación con otras vías de administración, la vía intravenosa (IV) es una forma más rápida de administrar líquidos y medicamentos por todo el cuerpo. Una bomba de infusión puede permitir un control preciso sobre el caudal y la cantidad total de medicamento administrado. Sin embargo, en los casos en los que un cambio en el caudal 35 no tendría consecuencias graves, o si no hay bombas disponibles, a menudo se deja que el goteo fluya simplemente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y utilizando la pinza para regular el caudal. Alternativamente, se puede utilizar un infusor rápido si el paciente requiere un caudal alto y el dispositivo de acceso IV tiene un diámetro lo suficientemente grande para acomodarlo. Este es un manguito inflable colocado alrededor de la bolsa de líquido para 40 forzar el líquido dentro del paciente o un dispositivo eléctrico similar que también puede calentar el líquido que se está infundiendo. Cuando un paciente requiere medicamentos solo en ciertos momentos, se utiliza una infusión intermitente que no requiere líquido adicional. Puede utilizar las mismas técnicas que un goteo intravenoso (bomba o goteo por gravedad), pero después de que se haya administrado la dosis completa de medicamento, el tubo se desconecta del dispositivo de acceso intravenoso. Algunos medicamentos también se administran mediante inyección intravenosa o bolo, lo que significa que se conecta una jeringa al dispositivo de acceso intravenoso y se inyecta el medicamento directamente 45 (lentamente, si puede irritar la vena o causar un efecto demasiado rápido). Una vez que se ha inyectado un medicamento en la corriente de fluido del tubo intravenoso, debe haber algún medio para garantizar que llegue desde el tubo hasta el paciente. Por lo general, esto se logra permitiendo que la corriente de fluido fluya normalmente y, de ese modo, lleve el medicamento al torrente sanguíneo; sin embargo, a veces se utiliza una segunda inyección de fluido, como un "lavado", 50 después de la inyección para empujar el medicamento al torrente sanguíneo más rápidamente. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el compuesto o la combinación de compuestos descritos en este documento se pueden administrar mediante administración intravenosa sola o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral o parenteral.

55 [0123] "Administración oral" es una vía de administración en la que una sustancia se toma a través de la boca, e incluye la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y la que se realiza a través del tracto respiratorio, a menos que se realice a través de, por ejemplo, tubos de modo que el medicamento no esté en contacto directo con ninguna de las mucosas orales. La forma típica para la administración oral de agentes terapéuticos incluye el uso de comprimidos o cápsulas. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el compuesto o la combinación de compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía oral solos o en combinación con la 60 administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía intravenosa o parenteral.

## Formulaciones farmacéuticas

65 [0124] Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una formulación farmacéutica. Las formulaciones/composiciones farmacéuticas contempladas en la presente divulgación comprenden, además de un vehículo, el compuesto descrito en el presente documento o una combinación de compuestos descritos en el presente documento opcionalmente en combinación con un agente terapéutico adicional.

5 [0125] Las formulaciones/composiciones farmacéuticas contempladas en la presente divulgación también pueden estar destinadas a la administración por inyección e incluyen soluciones acuosas, suspensiones de aceite, emulsiones (con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate), así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polielenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluides adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

10 15 [0126] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el o los compuestos componentes en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos enumerados anteriormente o según se requiera, seguido de una esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y de secado por congelación que producen un polvo del o los ingredientes activos más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada por esterilización previa de los mismos.

20 25 [0127] Al preparar composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto descrito en el presente documento opcionalmente en combinación con un agente/terapia adicional útil para el propósito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente o portador y/o se encierra o se mezcla con dicho portador que puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (como se indicó anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 20 % en peso de los compuestos activos, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30 [0128] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

40 [0129] Las composiciones de la divulgación pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. En algunas formas de realización, se utilizan formulaciones de liberación sostenida. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero.

45 [0130] Ciertas composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" o "unidad de dosificación combinada" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de uno o más de los materiales activos (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico adicional calculado para producir el efecto deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado en, por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla o vial para inyección). Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de cada agente activo realmente administrado será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, los compuestos reales administrados y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

55 60 [0131] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el/los ingrediente(s) activo(s) principal(es) se mezcla(n) con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el/los ingrediente(s) activo(s) se dispersan uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

65 [0132] Los comprimidos o píldoras que comprenden el compuesto descrito en el presente documento de la presente divulgación opcionalmente en combinación con el segundo agente pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un

elemento de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. En algunas formas de realización, el elemento de dosificación interno puede comprender el compuesto descrito en el presente documento y el elemento de dosificación externo puede comprender el segundo agente terapéutico o agente terapéutico adicional o viceversa. Alternativamente, la unidad de dosificación combinada puede tener una configuración de lado a lado como en una cápsula o comprimido donde una porción o la mitad del comprimido o cápsula se llena con una formulación del compuesto descrito en el presente documento mientras que la otra porción o la mitad del comprimido o cápsula comprende el agente terapéutico adicional.

5 [0133] Se pueden utilizar diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa. Un experto en la materia conoce las técnicas y los materiales utilizados en la fabricación de las dosis de las formulaciones descritas en el presente documento.

10 [0134] Una "formulación de liberación sostenida" o "formulación de liberación prolongada" es una formulación que está diseñada para liberar lentamente un agente terapéutico en el cuerpo durante un período de tiempo prolongado, mientras que una "formulación de liberación inmediata" es una formulación que está diseñada para liberar rápidamente un agente terapéutico en el cuerpo durante un período de tiempo más corto. En algunos casos, la formulación de liberación inmediata puede estar recubierta de manera que el agente terapéutico solo se libera una vez que alcanza el objetivo deseado en el cuerpo (por ejemplo, el estómago). Un experto en la materia puede desarrollar formulaciones de liberación sostenida de los compuestos descritos en la presente sin experimentación indebida. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el compuesto o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse mediante formulaciones de liberación sostenida solas o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral, intravenosa o parenteral.

15 [0135] También se puede utilizar una formulación liofilizada para administrar un compuesto descrito en el presente documento de forma individual o en combinación con un agente terapéutico adicional. Un experto en la materia sabe cómo preparar y utilizar formulaciones liofilizadas de sustancias farmacológicas que se puedan liofilizar.

20 [0136] La formulación secada por pulverización también se puede utilizar para administrar un compuesto descrito en el presente documento de forma individual o en combinación con un agente terapéutico adicional. Un experto en la materia sabe cómo preparar y utilizar formulaciones secadas por pulverización de sustancias farmacológicas que se puedan secar por pulverización. También se pueden emplear otras técnicas de formulación conocidas para formular un compuesto o una combinación de compuestos descritos en el presente documento.

25 [0137] Los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  incluyen, sin limitación, acné, lesión pulmonar inducida por ácido, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, enfermedad de Still del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), degeneración macular relacionada con la edad, envejecimiento, hepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, alergias, encefalomielitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de aloinjerto, alopecia, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, angioedema, angiofibroma, displasia ectodérmica anhidrótica-III, enfermedad de la membrana basal antimembrana glomerular, enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, ascitis, aspergilosis, asma, aterosclerosis, placas ateroscleróticas, dermatitis atópica, tiroiditis atrófica, enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune (pancitopenia inmunitaria, hemoglobinuria paroxística nocturna), poliendocrinopatías autoinmunes, trombocitopenia autoinmune (púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunomedida), hepatitis autoinmune, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, dolor de espalda, infección por *Bacillus anthracis*, enfermedad de Bechet, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Bechet, parálisis de Bell, beriliosis, síndrome de Blau, dolor óseo, bronquiolitis, asma por penfígoide ampolloso (PA), quemaduras, bursitis, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, enfermedad de Castleman, trastornos catabólicos, cataratas, enfermedad celíaca, enfermedad cerebral aneurisma, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pancreatitis crónica, prostatitis crónica, osteomielitis multifocal crónica recurrente, alopecia cicatricial, colitis, síndrome de dolor regional complejo, complicaciones del trasplante de órganos, conjuntivitis, enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, neovascularización del injerto corneal, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, lupus eritematoso cutáneo (CLE), criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxémica, dermatomiositis, edema macular diabético, diverticulitis, eczema, encefalitis, endometriosis, endotoxemia, neumonías eosinofílicas, epicondilitis, epidermolisis ampollosa, eritema multiforme, eritroblastopenia, esofagitis, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, fibromialgia, enfermedad de Crohn fistulizante, alergias alimentarias, arteritis de células gigantes, glaucoma, glioblastoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, glomerulonefritis, enteropatía sensible al gluten, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), hepatitis granulomatosa, enfermedad de Graves, lesiones de la placa de crecimiento, síndrome de Guillain-Barré, enfermedades intestinales, pérdida de cabello, tiroiditis de Hashimoto, traumatismo craneoencefálico, dolor

de cabeza, pérdida de audición, enfermedad cardíaca, hemangioma, anemia hemolítica, articulaciones hemofílicas, púrpura de Henoch-Schlein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, trastornos hereditarios del tejido conectivo, herpes zóster y simplex, hidradenitis supurativa (HS), reemplazo de cadera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, respuesta inflamatoria hiperactiva, hiperamonemia, 5 hipercalcemia, hipercolesterolemia, síndrome hipereosinofílico (SHE), hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), neumonitis por hipersensibilidad, formación ósea hipertrófica, anemias hipoplásicas y otras, anemia hipoplásica, 10 ictiosis, polineuropatía desmielinizante idiopática, miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías por inmunoglobulina, nefritis por complejos inmunes, púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), incontinencia pigmentaria (IP, síndrome de Bloch-Siemens), 15 mononucleosis infecciosa, enfermedades infecciosas que incluyen enfermedades virales como SIDA (infección por VIH), hepatitis A, B, C, D y E, herpes; inflamación, inflamación del sistema nervioso central, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis o enfermedades pulmonares obstrutivas crónicas, enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio superior, incluyendo nariz y senos nasales, como rinitis o sinusitis, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, evento isquémico inflamatorio, como accidente 20 cerebrovascular o paro cardíaco, enfermedad pulmonar inflamatoria, miopatía inflamatoria, como miocarditis, enfermedad hepática inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picaduras de insectos, cistitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperfusión, reemplazo articular, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, queratitis, lesión renal causada por infecciones parasitarias, rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, liquen escleroso (LS), síndrome miasténico de 25 Lambert-Eaton, síndrome de Loeffler, lupus, nefritis lúpica, enfermedad de Lyme, Síndrome de Marfan (SMF), síndrome de activación de mastocitos, mastocitosis, meningitis, meningocele, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Muckle-Wells (amiloidosis urticaria-sordera), mucositis, síndrome de lesión multiorgánica, esclerosis múltiple, 30 atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia gravis (MG), síndrome mielodisplásico, miocarditis, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrosante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN), glaucoma neovascular, síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducido por alérgenos, obesidad, alergia ocular, 35 neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndrome de Osier-Weber, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteonecrosis, osteoporosis, osteoartritis, otitis, paquioniquia congénita, enfermedad de Paget, enfermedad ósea de Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pediátrica reumatología, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo, pénfigo vulgar (PV), penígoide ampolloso (PA), pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, anemia 40 perniciosa (enfermedad de Addison), tos ferina, PFAPA (fiebre periódica, faringitis aftosa y adenopatía cervical), faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes de plantas, infección por pneumocystis, neumonía, neumonitis, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite de urushiol, poliartritis nodosa, policondritis, enfermedad renal poliquística, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, polimiositis, reservoritis, lesión por reperfusión y 45 rechazo de trasplante, cirrosis biliar primaria, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria (CEP), proctitis, psoriasis, psoriasis vulgar, artritis psoriásica, epidermis psoriásica, estrés psicosocial enfermedades, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenoso, fibroplasias retrorentales granuloma piógeno, artritis estéril piógena, síndrome de Raynaud, enfermedad de Reiter, artritis reactiva, enfermedad renal, rechazo de injerto renal, lesión por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de la retina, fibroplasia retrorenal, síndrome de Reynaud, carditis reumática, enfermedades reumáticas, fiebre reumática, artritis reumatoide, rinitis, psoriasis rinitis, 50 rosácea, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerosis, esclerodermia, escoliosis, seborrea, sepsis, choque séptico, dolor intenso, síndrome de Sézary, anemia de células falciformes, enfermedad inducida por sílice (silicosis), síndrome de Sjögren, enfermedades de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, sensibilización de la piel (dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto), apnea del sueño, médula espinal lesión, estenosis espinal, espondiloartropatías, lesiones deportivas, esguinces y distensiones, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoida, quemaduras solares, inflamación sinovial, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lupus eritematoso sistémico, mastocitosis sistémica (SMCD), vasculitis sistémica, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, arteritis temporal, tendinitis, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroditis, tiroïditis, trasplante de tejido, toxoplasmosis, tracoma, rechazo de trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, nefritis tubulointersticial, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), diabetes tipo 1, 55 diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, fibromas uterinos, uveítis, uveorretinitis, reestenosis vascular, vasculitis, vasculitis (NHLBI), vitíligo, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Whipple.

55 [0138] Los métodos descritos en el presente documento pueden ser para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Los métodos pueden incluir la identificación de un mamífero que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento eficaz para mejorar (es decir, disminuir la gravedad de) el síntoma.

60 [0139] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  es una enfermedad inflamatoria o un choque de endotoxinas inducido por LPS. En algunas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En formas de realización particulares, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, artritis reumatoide (AR), encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), espondilitis anquilosante, gota aguda y espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa,

5 artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil o artritis psoriásica. En otras formas de realización, la enfermedad es inflamación. En otras formas de realización, la enfermedad consiste en reacciones inmunes excesivas o destructivas, como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lupus.

10 5 [0140] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El término "enfermedad inflamatoria intestinal" o "EII" como se utiliza en el presente documento es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Otras formas de EII que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen colitis por derivación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluidas colitis colagenosa y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behcet, EC gastroduodenal, yeyunoileítis, ileítis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celiaca, úlceras de estómago, diverticulitis, reservoritis, proctitis y diarrea crónica.

15 10 [0141] El tratamiento o la prevención de la EII también incluye mejorar o reducir uno o más síntomas de la EII. Como se utiliza en el presente documento, el término "síntomas de la EII" se refiere a síntomas detectados, como dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito y otras complicaciones más graves, como deshidratación, anemia y desnutrición. Varios de estos síntomas están sujetos a análisis cuantitativo (por ejemplo, pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente a partir de un análisis de sangre (por ejemplo, anemia) o una prueba que detecta la presencia de sangre (por ejemplo, sangrado rectal). El término "en el que dichos síntomas se reducen" se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, que incluye, entre otros, un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (por ejemplo, tasa de aumento de peso). El diagnóstico se determina normalmente mediante una observación endoscópica de la mucosa y un examen patológico de muestras de biopsia endoscópica.

20 15 [0142] El curso de la EII varía y a menudo se asocia con períodos intermitentes de remisión de la enfermedad y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito varios métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la EII, así como la respuesta al tratamiento en sujetos que padecen EII. El tratamiento según los métodos presentes es generalmente aplicable a un sujeto que padece EII de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

25 20 [0143] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección tratada mediante la administración de un compuesto de la composición descrita en el presente documento incluye gota aguda y espondilitis anquilosante, trastornos alérgicos, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, aterosclerosis, infecciones bacterianas, dolor por cáncer de huesos y dolor debido a endometriosis, melanoma resistente a BRAF, glioma del tronco encefálico o adenomas pituitarios, quemaduras, bursitis, cáncer de la región anal, cáncer del sistema endocrino, cáncer de riñón o uréter (p. ej., carcinoma de células renales y carcinoma de la pelvis renal), cáncer de pene, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cánceres de la sangre tales como leucemia mieloide aguda, cánceres de lengua, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de la pelvis renal, carcinoma de vagina o carcinoma de la vulva, leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, dolor crónico, síndrome clásico de Bartter, conjuntivitis por resfriado común, enfermedad coronaria, melanoma cutáneo o intraocular, dermatitis, dismenorrea, eczema, endometriosis, poliposis adenomatosa familiar, fibromialgia, infecciones fúngicas, gota, tumores ginecológicos, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, dolor de cabeza, artropatía hemofílica, enfermedad de Parkinson, SIDA, herpes zóster, enfermedad de Hodgkin, Huntington, síndrome de hiperprostaglandina E, influenza, iritis, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil, dolor lumbar y de cuello, linfomas linfocíticos, trastornos miofasciales, miositis, neuralgia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos neuroinflamatorios, dolor neuropático, carcinoma de la vulva, enfermedad de Parkinson, malignidad pediátrica, fibrosis pulmonar, cáncer rectal, rinitis, sarcoidosis, sarcomas de tejidos blandos, escleritis, cáncer de piel, tumores sólidos de la infancia, tumores del eje espinal, esguinces y distensiones, cáncer de estómago, accidente cerebrovascular, síndromes de dolor musculoesquelético subagudo y crónico como bursitis, procedimientos quirúrgicos o dentales, síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, sinovitis, dolor de muelas, úlceras, cáncer de útero, sarcomas uterinos, uveítis, vasculitis, infecciones virales, infecciones virales (p. ej., influenza) y cicatrización de heridas.

30 25 [0144] Se pueden encontrar criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa, por ejemplo, en Truelove et al. (1955) Br Med J 2:1041-1048.) Utilizando estos criterios, la actividad de la enfermedad se puede caracterizar en un sujeto que tiene EII como actividad de la enfermedad leve o actividad de la enfermedad grave. Los sujetos que no cumplen todos los criterios para la actividad de la enfermedad grave y que superan los criterios para la actividad de la enfermedad leve se clasifican como sujetos que tienen una actividad de la enfermedad moderada.

35 30 [0145] Los métodos de tratamiento también se pueden aplicar en cualquier momento en el curso de la enfermedad. Los métodos se pueden aplicar a un sujeto que tiene IBO durante un período de tiempo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). Aquí, los métodos proporcionan un beneficio al extender el período de tiempo de remisión (por ejemplo, extendiendo el período de enfermedad inactiva) o al prevenir, reducir o retrasar la aparición de la enfermedad activa. En

otras alternativas, los métodos se pueden aplicar a un sujeto que tiene EII durante un período de enfermedad activa. Dichos métodos proporcionan un beneficio al reducir la duración del período de enfermedad activa, reducir o mejorar uno o más síntomas de EII o tratar la EII.

5      **[0146]** Se han descrito medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la EII en la práctica clínica, que incluyen, por ejemplo, las siguientes: control de los síntomas; cierre de la fistula; extensión de la terapia con corticosteroides requerida; y mejora de la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) se puede evaluar utilizando el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), que se utiliza ampliamente en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida en un sujeto con EII. (Véase Guyatt et al. (1989) *Gastroenterology* 96:804-810.) En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es una lesión, enfermedad o afección hepática inmunomediada.

10     **[0147]** En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  es hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia e insuficiencia hepática que se desarrolla en sujetos con abuso crónico y activo de alcohol. (Véase Akriavidis E. et. al, *Ann Gastroenterol.* 2016 Abr 15 Jun; 29(2): 236-237). La hepatitis alcohólica puede causar cirrosis y fibrosis de las células hepáticas. Los glucocorticoides (p. ej., prednisolona) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., pentoxifilina) se pueden utilizar para tratar la hepatitis alcohólica. Los compuestos de la presente memoria se pueden utilizar como tratamientos independientes o en combinación con los tratamientos actuales para la hepatitis alcohólica.

20     **[0148]** Además, en este documento se describen métodos para tratar o prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento.

25     **[0149]** En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  es lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, trastornos relacionados con el lupus u otros trastornos autoinmunes o un síntoma de LES. Los síntomas del lupus eritematoso sistémico incluyen dolor en las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, artritis, fatiga, pérdida de cabello, llagas en la boca, ganglios linfáticos inflamados, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea, dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de 30 personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmos cardíacos anormales, tos con sangre y dificultad para respirar, coloración irregular de la piel y fenómeno de Raynaud.

### Terapia de combinación

35     **[0150]** También se describen en el presente documento métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos o terapias adicionales. En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento son para su uso en dichos métodos.

40     **[0151]** Por lo tanto, un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y/o enfermedades o síntomas que se presentan simultáneamente o son exacerbados o desencadenados por las enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , por ejemplo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, puede comprender administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento opcionalmente en combinación con un agente adicional (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por  $\alpha 4\beta 7$ , un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda incidental o que se presenta simultáneamente con enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . El tratamiento con el segundo, tercero, cuarto o quinto agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto descrito en este documento. Un compuesto descrito en este documento puede combinarse con otro agente activo en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos adecuados que pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en este documento incluyen, entre otros, los agentes terapéuticos proporcionados en este documento o una combinación que comprende al menos un agente terapéutico proporcionado en este documento.

55     **[0152]** En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que se pueden usar en combinación con compuestos descritos en el presente documento incluyen moduladores de alfa-fetoproteína; antagonista del receptor de adenosina A3; ligandos de adrenomedulina; inhibidores del gen AKT1; antibióticos; antifúngicos; inhibidores de ASK1; inhibidores de ATPasa; antagonistas de beta adrenoceptores; inhibidores de BTK; inhibidores de calcineurina; moduladores del metabolismo de carbohidratos; inhibidores de catepsina S; antagonistas de quimiocinas CCR9; moduladores de CD233; moduladores de CD29; antagonistas de CD3; inhibidores del ligando CD40; antagonistas del receptor del ligando CD40; inhibidores del ligando CXC de quimiocinas; inhibidores del gen CHST15; moduladores de colágeno; antagonistas de CSF-1; moduladores de quimiocinas CX3CR1; ecobióticos; inhibidores del ligando de eotaxina; agonistas del receptor de prostanoides EP4; moduladores de la ATP sintasa F1F0; agonistas o moduladores del receptor farnesoides X (FXR y NR1H4); trasplante de microbiota fecal (FMT); inhibidores del ligando de fractalquina; antagonistas del receptor de ácidos grasos libres 2; inhibidores del factor de transcripción GATA 3; agonistas del péptido similar al

5 glucagón 2; agonistas de glucocorticoides; moduladores del receptor de glucocorticoides; agonistas del receptor de guanilato ciclasa; inhibidores de la prolil hidroxilasa de HIF; inhibidores de la histona desacetilasa; moduladores del antígeno HLA de clase II; estimulador del factor inducible por hipoxia-1; inhibidores del gen ICAM1; moduladores del ligando beta de IL-1; antagonistas de IL-12; antagonistas de IL-13; antagonistas de IL-18; agonistas de IL-22; antagonistas de IL-23; inhibidores de IL-23A; antagonistas de IL-6; Antagonistas del receptor de IL-7; antagonistas del receptor de IL-8; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7; antagonistas de la integrina; inhibidores del ligando de interleucina; antagonistas del receptor de interleucina **17A**; ligandos de interleucina-1 beta; inhibidores del receptor 2 similar a interleucina 1; moduladores del receptor de IL-6; inhibidores de la tirosina quinasa JAK; inhibidores de la tirosina quinasa Jak1; inhibidores de la tirosina quinasa Jak3; estimuladores de la lactoferrina; moduladores de la proteína 2 similar a LanC; inhibidores del elastato leucocitario; inhibidores de la proteinasa-3 leucocitaria; inhibidores de MAdCAM; antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH-1); agonistas de la melanocortina; inhibidores de la metaloproteasa-9; terapias dirigidas al microbioma; agonistas del receptor C del péptido natriurético; ligandos de neuregulina-4; Inhibidores de NLPR3; antagonistas del receptor NK activador de NKG2 D; inhibidores del factor nuclear kappa B; antagonistas del receptor opioide; inhibidores del ligando OX40; inhibidores de la oxidoreductasa; moduladores del purinoceptor P2X7; inhibidores de la PDE 4; inhibidores del homólogo 1 de Pellino; agonistas de PPAR alfa/delta; agonistas de PPAR gamma; inhibidores de la proteína fimH; inhibidores del ligando 1 de la glucoproteína P-selectina; inhibidores del receptor de tirosina quinasa Ret; inhibidores de la quinasa RIP-1; inhibidores de la quinasa RIP-2; inhibidores de la ARN polimerasa; estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1; agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; agonistas del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato; antagonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; moduladores del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; inhibidores del antígeno 1 de células madre; moduladores de la superóxido dismutasa; inhibidores de SYK; inhibidor de la transglutaminasa tisular; antagonistas de TLR-3; antagonistas de TLR-4; inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8); agonistas de TLR-9; inhibidores del ligando TNF alfa; inhibidores del ligando TNF; moduladores del ligando TNF alfa; antagonistas de TNF; inhibidores de TPL-2; moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14; inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral 15; inhibidores de la tirosina quinasa Tyk2; antagonistas del receptor IL-1 tipo I; agonistas vanilloides VR1; e inhibidores de zonulina, y combinaciones de los mismos.

- 30 [0153] Los antagonistas del receptor de adenosina A3 incluyen PBF-677.
- 35 [0154] Los ligandos de adrenomedulina incluyen adrenomedulina.
- 40 [0155] Los antibióticos incluyen ciprofloxacino, claritromicina, metronidazol, vancomicina, rifamicina, rifaximina y tosufloxacino.
- 45 [0156] Los inhibidores de ASK1 incluyen GS-4997.
- 50 [0157] Los moduladores de alfa-fetoproteína incluyen ACT-101.
- 55 [0158] Los inhibidores anti-CD28 incluyen JNJ-3133 y abatacept.
- 60 [0159] Los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos incluyen NM-001.
- [0160] Los inhibidores de BTK incluyen GS-4059.
- [0161] Inhibidores de la calcineurina: incluyen tacrolimus y ciclosporina.
- [0162] Los moduladores del metabolismo de carbohidratos incluyen ASD-003.
- [0163] Los inhibidores de la catepsina S incluyen VBY-129.
- [0164] Los antagonistas de quimiocinas CCR9 incluyen CCX-507.
- [0165] Los moduladores de CD233 incluyen GSK-2831781.
- [0166] Los moduladores de CD29 incluyen PF-06687234.
- [0167] Los antagonistas de CD3 incluyen NI-0401.
- [0168] Los antagonistas de CD4 incluyen IT-1208.
- [0169] Los inhibidores del ligando CD40 incluyen SAR-441344 y letolizumab.
- [0170] Los inhibidores del gen CD40 incluyen NJA-730.
- 65 [0171] Los antagonistas del receptor del ligando CD40 incluyen FFP-104, BI-655064.

- [0172] La proteína de inmunoglobulina que se une a la chaperonina incluye IRL-201805.
- [0173] Los inhibidores del ligando de quimiocina CXC incluyen LY-3041658.
- 5 [0174] Los inhibidores del gen CHST15 incluyen STNM-01.
- [0175] Los moduladores de colágeno incluyen ECCS-50 (DCCT-10).
- 10 [0176] Los inhibidores de la proteína quinasa COT incluyen GS-4875.
- [0177] Los antagonistas de CSF-1 incluyen JNJ-40346527 (PRV-6527) y SNDX-6352.
- [0178] Los moduladores de quimiocinas CX3CR1 incluyen E-6130.
- 15 [0179] Los ecobióticos incluyen SER-287.
- [0180] Los inhibidores del ligando de eotaxina incluyen bertilimumab.
- 20 [0181] Los agonistas del receptor de prostanoïdes EP4 incluyen KAG-308.
- [0182] Los moduladores de la ATP sintasa F1F0 incluyen LYC-30937 EC.
- [0183] Los inhibidores del ligando fractalcina incluyen quetmolimab (E-6011).
- 25 [0184] Los antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres incluyen GLPG-0974.
- [0185] Los inhibidores del factor de transcripción GATA 3 incluyen SB-012.
- 30 [0186] Los agonistas del péptido similar al glucagón 2 incluyen teduglutida y apraglutida.
- [0187] Los agonistas del receptor de glucocorticoides incluyen budesonida, dipropionato de beclometasona y fosfato sódico de dexametasona.
- 35 [0188] Los moduladores del receptor de glucocorticoides/inhibidores del ligando TNF incluyen ABBV-3373.
- [0189] Los agonistas del receptor de guanilato ciclase incluyen dolcanatida.
- [0190] Los inhibidores de la prolil hidroxilasa de HIF incluyen DS-1093 y AKB-4924.
- 40 [0191] Los inhibidores de la prolil hidroxilasa-2 de HIF/estimulantes del factor inducible por hipoxia-1 incluyen GB-004.
- [0192] Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen givinostat.
- [0193] Los inhibidores de la histona desacetilasa-6 incluyen CKD-506.
- 45 [0194] Los moduladores de antígeno HLA de clase II incluyen moduladores de proteína HLA de clase II.
- [0195] Los inhibidores del gen ICAM1 incluyen alicaforse.
- 50 [0196] Los antagonistas de IL-12 incluyen ustekinumab (IL12/IL23).
- [0197] Los antagonistas de IL-13 incluyen tralokinumab.
- [0198] Los antagonistas de IL-18 incluyen GSK-1070806.
- 55 [0199] Los agonistas de IL-22 incluyen RG-7880.
- [0200] Los antagonistas de IL-23 incluyen tildrakizumab, risankizumab (BI-655066), mirikizumab (LY-3074828), brazikumab (AMG-139) y PTG-200.
- 60 [0201] Los inhibidores de IL-23A incluyen guselkumab.
- [0202] Los antagonistas de IL-6 incluyen olokizumab.
- 65 [0203] Los antagonistas del receptor IL-7 incluyen OSE-127.

- [0204] Los antagonistas del receptor IL-8 incluyen clotrimazol.
- [0205] Los antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1 incluyen natalizumab.
- 5 [0206] Los antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen etrolizumab (a4b7/aEb7), vedolizumab, carotegast metil, TRK-170 (a4b7/a4b1), PN-10943 y PTG-100.
- [0207] Los antagonistas de integrina incluyen E-6007.
- 10 [0208] Los inhibidores de ligando de interleucina incluyen bimekizumab (IL-17A/IL-17F).
- [0209] Los antagonistas del receptor de interleucina **17A** incluyen brodalumab.
- 15 [0210] Los ligandos de interleucina-1 beta incluyen K(D)PT.
- [0211] Los inhibidores del receptor 2 similar a la interleucina 1 incluyen BI-655130.
- [0212] Los moduladores del receptor de IL-6 incluyen olamkicept.
- 20 [0213] Los inhibidores de la tirosina quinasa JAK incluyen toficitinib (1/3), peficitinib (1/3), TD-3504, un TD-1473. Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak1 incluyen un compuesto divulgado en WO2008/109943. Los ejemplos de otros inhibidores de JAK incluyen, entre otros, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110, lestaurnitinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (S81518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, toficitinib (anteriormente tasocitinib), XL019, upadacitinib (ABT-494), filgotinib, GLPG-0555, SHR-25 0302 y brepocitinib (PF-06700841) (JAK1/Tyk2).
- [0214] Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak3 incluyen PF-06651600.
- [0215] Los estimuladores de lactoferrina incluyen lactoferrina humana recombinante (VEN-100).
- 30 [0216] Los moduladores de proteína tipo LanC 2 incluyen BT-11.
- [0217] Los inhibidores de la elastasa leucocitaria/inhibidores de la proteinasa leucocitaria-3 incluyen tiprelestat.
- 35 [0218] Los inhibidores de MAdCAM incluyen SHP-647 (PF-547659).
- [0219] Los antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH-1) incluyen CSTI-100.
- [0220] Los agonistas del receptor MC1 de melanocortina incluyen ASP-3291 y PL-8177.
- 40 [0221] Los inhibidores de la metaloproteasa-9 incluyen GS-5745.
- [0222] El modulador del microbioma incluye ABI-M201.
- 45 [0223] Los agonistas del receptor del péptido natriurético C incluyen plecanatida.
- [0224] Los ligandos de neuregulina-4 incluyen NRG-4.
- [0225] Los antagonistas del receptor NK activadores de NKG2 D incluyen JNJ-4500.
- 50 [0226] Los inhibidores de NLPR3 incluyen dapansutriolo, BMS-986299, SB-414, MCC-950, IFM-514, JT-194, PELA-167 y NBC-6.
- 55 [0227] Los agonistas o moduladores del receptor farnesoido X (FXR y NR1H4) incluyen AGN-242266, cilofexor trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obeticólico, TERN-101 y tropifexor.
- [0228] Los inhibidores del factor nuclear kappa B incluyen Thetanix.
- 60 [0229] Los antagonistas de los receptores opioides incluyen naltrexona e IRT-103.
- [0230] Los inhibidores del ligando OX40 incluyen KHK-4083.
- [0231] Los inhibidores de la oxidoreductasa incluyen olsalazina.
- 65 [0232] Los inhibidores del homólogo 1 de Pellino incluyen BBT-401.

- [0233] Los moduladores del purinoceptor P2X7 incluyen SGM-1019.
- 5 [0234] Los inhibidores de PDE 4 incluyen apremilast.
- [0235] Los agonistas de PPAR alfa/delta incluyen elafibranor (GFT-1007).
- 10 [0236] Los agonistas de PPAR gamma incluyen GED-0507-34-Levo.
- [0237] Los inhibidores de la proteína fimH incluyen sibofimloc (EB-8018).
- 15 [0238] Los inhibidores del ligando 1 de la glicoproteína P-selectina incluyen SEL-K2, AbGn-168H y neihulizumab.
- [0239] Los inhibidores del receptor de tirosina quinasa Ret incluyen GSK-3179106.
- 20 [0240] Los inhibidores de la quinasa RIP-1 incluyen GSK-2982772.
- [0241] Los inhibidores de la quinasa RIP-2 incluyen GSK-2983559.
- 25 [0242] Los estimuladores de la fosfatasa 1 de esfingosina 1 fosfato incluyen etrasimod.
- [0243] Los agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen ozanimod, mocravimod (KRP-203) y BMS-986166.
- 30 [0244] Los agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato/agonistas del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato incluyen ozanimod.
- [0245] Los antagonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen amiselimod (MT-1303).
- 35 [0246] Los moduladores del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen OPL-002.
- [0247] Los inhibidores del antígeno 1 de células madre incluyen Ampion (DMI-9523).
- [0248] Los moduladores de la superóxido dismutasa incluyen la midismasa.
- 40 [0249] Los inhibidores de Syk incluyen GS-9876.
- [0250] El inhibidor de la transglutaminasa tisular incluye zampilimab.
- [0251] Los antagonistas de TLR-3 incluyen PRV-300.
- 45 [0252] Los antagonistas de TLR-4 incluyen JKB-122.
- [0253] Los inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8) incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MED1-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763.
- [0254] Los agonistas de TLR-9 incluyen cobitolimod, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litemod, MGN-1601 y PUL-042.
- 50 [0255] Los inhibidores del ligando TNF alfa incluyen adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, golimumab, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, Hemay-007 y V-565.
- [0256] Los antagonistas del TNF incluyen AVX-470, tulinercept y etanercept.
- [0257] Los inhibidores de TPL-2 incluyen GS-4875.
- 55 [0258] Los moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14 incluyen AEVI-002.
- [0259] Los inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral 15 incluyen PF-06480605.
- [0260] Los inhibidores de la tirosina quinasa Tyk2 incluyen PF-06826647 y BMS-986165.
- 60 [0261] El antagonista del receptor TrkA incluye SNA-125.
- [0262] Los antagonistas del receptor IL-1 de tipo I incluyen anakinra.
- 65 [0263] Los inhibidores de zonulina incluyen acetato de larazótida.

5 [0264] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, los AINE, inhibidores de la enzima ciclooxygenasa no específicos y específicos de la COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

10 [0265] Los ejemplos de AINE incluyen, entre otros, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con una  $IC_{50}$  que es al menos 50 veces menor que la  $IC_{50}$  para COX-1) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

15 [0266] En otra forma de realización, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, entre otros, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

20 [0267] El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

25 [0268] En algunas formas de realización, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio y oro o auranoftina.

30 [0269] En algunas formas de realización, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

35 [0270] En algunas formas de realización, el compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-CS (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

40 [0271] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un inmunosupresor. El inmunosupresor puede ser metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

45 [0272] Se describen aquí métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito aquí se administra en combinación con una clase de agente para el tratamiento de la EII. Los ejemplos de clases de agentes para el tratamiento de la EII que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en este documento incluyen inhibidores de ASK1, antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, inhibidores de BTK, inhibidores de la beta glucuronidasa, moduladores del receptor de bradicinina, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del canal de calcio, inhibidores de la catepsina S, antagonistas de la quimiocina CCR3, antagonistas del receptor del ligando CD40, inhibidores del ligando de quimiocina CXC, inhibidores del gen CHST15, moduladores de colágeno, antagonistas del CSF-1, inhibidores de la ciclooxygenasa, inhibidores del citocromo P450 3A4, inhibidores del ligando de eotaxina, agonistas del receptor de prostanoïdes EP4, agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores del ligando de fractalquina, antagonistas del receptor de ácidos grasos libres 2, inhibidores del factor de transcripción GATA 3, agonistas del péptido similar al glucagón 2, agonistas de glucocorticoides, antagonistas del receptor de guanilato ciclase agonistas, inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores del antígeno HLA de clase II, antagonistas de IL-12, antagonistas de IL-13, antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-6, moduladores del receptor de IL-6, moduladores del receptor interleucina-7, antagonistas de IL-7, antagonistas de IL-8, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7, antagonistas de la integrina alfa-E, antagonistas de la integrina, antagonistas de la integrina beta-7, inhibidores del ligando de interleucina, ligando de interleucina-2, antagonistas del receptor de interleucina **17A**, ligandos de interleucina-1 beta, moduladores del ligando de interleucina-1 beta, inhibidores de IRAK4, inhibidores de la tirosina quinasa JAK, inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, moduladores de la proteína 2 tipo LanC, moduladores de la lipoxigenasa, inhibidores de MAdCAM, inhibidores de la metaloproteasa de matriz, agonistas de la melanocortina, inhibidores de la metaloproteasa-9, agonistas del receptor C del péptido natriurético, ligandos de neuregulina-4, antagonistas del receptor NK activadores de NKG2 D, antagonistas del receptor opioide, antagonistas del receptor delta de opioides, inhibidores de la oxidoreductasa, agonistas del purinoceptor P2X7, inhibidores de la PDE 4, moduladores del péptido estimulante de la fagocitosis, inhibidores del canal de potasio, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR delta, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de la proteína fimH, inhibidores del ligando-1 de la glucoproteína P-selectina, inhibidores de la ARN polimerasa, estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1, moduladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa, agonistas del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, antagonistas del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor-5 de esfingosina-1-fosfato, inhibidores del gen STAT3, inhibidores del antígeno-1 de células madre, moduladores de la superóxido dismutasa, estimuladores de la superóxido dismutasa, inhibidores de SYK, inhibidores de TGF del ligando beta 1, agonistas de timulina, antagonistas de TLR, agonistas de TLR, inhibidores del ligando TNF alfa, antagonistas de TNF, moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14, moduladores del receptor TNF tipo II, inhibidores de Tpl 2 e inhibidores de zonulina.

**[0273]** En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la EII. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la EII que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen los proporcionados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y ABX-464, adalimumab; alicaforseen, ALLO-ASC-CD, AMG-966, anakinra, apremilast; Alequel; AMG-139; amiselimod, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, balsalazida; dipropionato de beclometasona; BI-655130, BMS-986184; budesonida; CEQ-508; certolizumab; ChAdOX2-HAV, fosfato sódico de dexametasona, DNVX-078, etanercept; cibinetida; Clostridium butyricum; ETX-201, golimumab; GS-4997, GS-9876, GS-4875, GS-4059, infliximab; mesalazina, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, JNJ-4447, naltrexona; natalizumab; neihulizumab, olsalazina; PH-46-A, propionil-L-carnitina; PTG-100; remestemcel-L; tacrolimus; teduglutida; tofacitinib; ASP-1002; ustekinumab; vedolizumab; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetenix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-anexina V-128; bertilimumab; DLX-105; dolcanatida; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostato; GLPG-0974; iberogast; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; acetato de larazotida; LY-3074828, midismo; olokizumab; OvaGuardar; P-28-GST; PF-547659; prednisolona; QBECO; RBX-2660, RG-7835; JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; zucapsaicina; ABT-494; Ampión; BI-655066; carotegast metilo; cobitolimod; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02, ozanimod; peficitinib; quetmolimab (E-6011); RHB-104; rifaximina; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; vidofludimus; y AZD-058.

**[0274]** En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento incluyen aquellos proporcionados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y [18F]F-AraG, AM-01, estimulador de alfa 1 antitripsina; AAT-IV y CSL-964; Allocetra, efavaleucina alfa (AMG-592), trióxido de arsénico, ATIR-101, belatacept, belimumab, modulador de beta lactamasa: ribaxamasa, bortezomib, brentuximab vedotin, brimonidina, tartrato de brimonidina, cannabidiol, ciclosporina, CYP-001, um, dilanubicel, dornasa alfa, DSM-9843, eculizumab, EDP-1066, everolimus, Furestem, GL-101, ibrutinib, IMSUT-CORD, IRX-4204, itolizumab, KD-025, MaaT-013, milatuzumab, mizoribina, micofenolato de mofetilo, MSCTC-0010, nalotimagine carmameucel, MET-2, nilotinib, narsoplimab (OMS-721), pacritinib, PF-05285401, ProTmune, QPI-1002, remestemcel-L, RGI- 2001, saratin, SCM-CGH, sirolimus, T-allo10, telmisartán, TOP-1288, TZ-101, voclosporina; antagonista de quimiocina CCR5: iverolimab (PRO-140); antagonista del receptor del ligando CD40: iscalimab; inhibidor del subcomponente C1s del complemento: CE-1145, sutimlimab, Cinryze, BIVV-009; inhibidor del antígeno de linfocitos B CD20: obinutuzumab, rituximab; estimulador del gen CASP9: rivogenlecleucel; antagonista CD3 o inhibidor de CD7: T-Guard; inhibidor del factor C5a del complemento: olendalizumab; Inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV: begelomab; inhibidor de la tirosina quinasa JAK1/2: ruxolitinib; inhibidor de la tirosina quinasa Jak1: itacitinib; ligando de interleucina-2: aldesleucina; ligando de interleucina 22: F-652; inhibidor de la subunidad alfa del receptor de IL-2: basiliximab e inolimomab; agonista del receptor de IL-6: PLX-1; antagonista del receptor de IL-6: clazakizumab; inhibidor del ligando de OX40: KY-1005; un ejemplo de dicho inhibidor de OX40 es un compuesto divulgado en US 8.450.460; modulador de CD24 del transductor de señal: CD24-IgFc; agonista del receptor de somatostatina: timoglobulina; y agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato-1: ponesimod.

**[0275]** En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria que se pueden usar en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluyen los proporcionados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y BTT-1023, CM-101, Doconexent, GR1-0124, HTD-1801, HTD-2802, himecromona, IDN-7314, NGM-282, ácido norursodesoxicólico, ORBCEL-C, antagonista de la integrina alfa-V/beta-1 y beta-6: PLN-74809; agonista de PPAR delta: seladelpar lisina; SCT-5-27, inhibidor del gen PTGS2 y del gen TGF beta 1: SCT-5-27 y STP-705; agonistas o moduladores del receptor farnesoide X (FXR, NR1H4): AGN-242266, cilofexor trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obeticólico, TERN-101, tropifexor; antagonista del receptor X del hígado: DUR-928; y antagonista de quimiocinas CCR5/CCR2: cenicriviroc.

**[0276]** En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alóstérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, Antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme,

- moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 que capta ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ligasa de ubiquitina, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, G6PD y NADH-oxidasa inhibidores, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 [0277] En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR<sup>4</sup>, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.
- 15 [0278] En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente inmunomodulador, por ejemplo, un inmunoestimulante o un inmunosupresor. En ciertas otras formas de realización, un agente inmunomodulador es un agente capaz de alterar la función de los puntos de control inmunitarios, incluyendo las vías 20 CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y/o PD-1. En otras formas de realización, el agente inmunomodulador es un agente modulador de puntos de control inmunitarios. Los agentes moduladores de puntos de control inmunitario ejemplares incluyen anticuerpo anti-CTLA-4 (p. ej., ipilimumab), anticuerpo anti-LAG-3, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-B7-H4, anticuerpo anti-Tim3, anticuerpo anti-BTLA, anticuerpo anti-KIR, anticuerpo anti-A2aR, 25 anticuerpo anti-CD200, anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-PD-L1, anticuerpo anti-CD28, anticuerpo anti-CD80 o CD86, anticuerpo anti-B7RP1, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-HVEM, anticuerpo anti-CD137 o -CD137L, anticuerpo anti-OX40 o -OX40L, anticuerpo anti-CD40 o -CD40L, anticuerpo anti-GAL9, anticuerpo anti-IL-10 y fármaco A2aR. Para 30 determinados productos génicos de la vía inmunitaria, se contempla el uso de antagonistas o agonistas de dichos productos génicos, así como moduladores de moléculas pequeñas de dichos productos génicos. En algunas formas de realización, los agentes inmunomoduladores incluyen aquellos agentes capaces de alterar la función de los mediadores en las vías de señalización mediadas por citocinas.
- [0279] En algunas formas de realización, un compuesto como se describe en este documento se puede combinar con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).
- 35 [0280] Un compuesto descrito en este documento se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.
- 40 [0281] En algunas formas de realización, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o un compuesto descrito en el presente documento y al menos un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se puede utilizar en los kits, lo mismo que si todas y cada una de las 45 composiciones se enumeraran específica e individualmente para su uso en un kit. En algunas formas de realización, el kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afeción inflamatoria. En algunas formas de realización, las instrucciones en el kit están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la EI.
- 50
- 55
- Lista de abreviaturas y acrónimos**
- | 55 | <b>Abreviatura</b>          | <b>Significado</b>                               |
|----|-----------------------------|--|
|    | %                           | Porcentaje                                       |
|    | °C                          | Grado Celsius                                    |
|    | Ac                          | Acetilo  |
| 60 | AcOH                        | Ácido acético                                    |
|    | ACN/CH <sub>3</sub> CN/MeCN | Acetonitrilo                                     |
|    | ADME                        | Absorción, distribución, metabolismo y excreción |
|    | AIBN                        | 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)                |
|    | Ac.                         | Acuoso   |
| 65 | ASK                         | Quinasa reguladora de la señal de apoptosis      |

(Continuación)

	<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
5	Bicarb	Bicarbonato
	Bn	Bencilo
	BOC / Boc	Terc-butiloxicarbonilo
	Bpin	Pinacolborano
	Br	Amplio
	CAS	Servicio abstracto químico
10	cataCXium A	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina
	SNC	Sistema nervioso central
	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	CREST	Calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia
	CVP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona
15	d	Doblete
	D/d	Deuterio
	DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
	DABCO®	1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano
	DCC	<i>N,N</i> '-Diclohexilcarbodiimida
20	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano/cloruro de metileno
	dd	Doblete de dobletes
	DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
25	OMA	N,N-Dimetilacetamida
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMPK	Metabolismo de fármacos y farmacocinética
30	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	CE <sub>50</sub>	Concentración efectiva máxima media
	equiv/eq	Equivalentes
35	EA	Acetato de etilo
	Et	Etilo
	EhO	Dietil éter
	EtOAc/AcOEt	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
40	F	Fahrenheit
	FBS	Suero bovino fetal
	g	Gramos
	Gp	Glicoproteína
	h/hr	Horas
45	HATU	(1-[Bis(dimetilamino)methyleno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato)
	hex	Hexanos
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertz
	IL	Interleucina
50	IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
	J	Constante de acoplamiento (MHz)
	JAK	Janus quinasa
	Kg/kg	Kilogramo
	KOAc	Acetato de potasio
55	L	Litro
	LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LHMDS	Hexametildisilazida de litio
	LiMg-TMP	Complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio
	M	Molar
60	m	Multiplete
	M+	Pico de masa
	M+H	Pico de masa más hidrógeno
	m-CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
	Me	Metilo
65	Me <sub>2</sub> N	Dimetilamina

(Continuación)

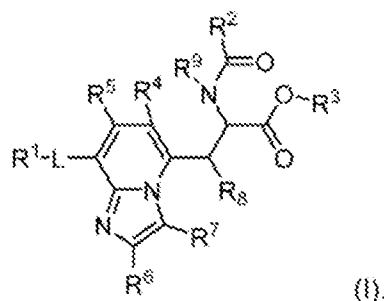
<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>	
5	MeI MeOH MeOTs mg MHz min/m	Yoduro de metilo Metanol Tosilato de metilo Miligramo Megahercio Minuto
10	ml/mL mM mmol mol	Mililitro Milimolar Milimol Mol
15	MS MS MsCl MTBE M/Z N	Espectroscopia de masas Esclerosis múltiple Cloruro de metanosulfonilo Éter metil <i>terc</i> -butílico Masa/Carga Normal
20	NADH NaOH NBS ng NIS	Nicotinamida adenina dinucleótido en forma reducida Hidróxido de sodio N-Bromosuccinimida Nanogramos N-iodosuccinimida
25	nM RMN ON PEG PET	Nanomolar Resonancia magnética nuclear Durante la noche Polietilenglicol Tomografía por emisión de positrones
30	Ph PhMe PhNO <sub>2</sub> PhNTf <sub>2</sub> pH	Fenilo Tolueno Nitrobenceno N-fenil triflamida Expresión de la acidez o alcalinidad de una solución
35	prep RA Rf RPM RT/r	Preparativa Artritis reumatoide Factor de retención Revoluciones por minuto Temperatura ambiente
40	RuPhos s s sat. SFC	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo Segundo Singlete Saturado Cromatografía de fluidos supercríticos
45	SLE SPECT SPhos Pd G3	Lupus eritematoso sistémico Tomografía computarizada por emisión de fotón único Metanosulfonato de (2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
50	SYK t TBACI TBS/TBDMS tBuOH	Tirosina quinasa del bazo Triplete Cloruro de tetrabutilamonio Terc-butildimetilsilil
55	tBuBrettPhos Pd G3 TCA TEA/Net <sub>3</sub> temp. TES	Terc-Butanol Metanosulfonato de [(2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) Ácido tricloroacético Trietilamina Temperatura Trietilsilano
60	TFA TFAA THF TLC TMP	Ácido trifluoroacético Anhídrido del ácido trifluoroacético Tetrahidrofurano Cromatografía en capa fina Tetrametilpiperidina
65	TMS	Trimetilsililo

(Continuación)

	<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
5	Tol	Tolueno
	TPL2	Quinasa de locus de progresión tumoral 2
	Tritilo	Trifenilmetilo
	Vac	Vacío
	p/v	Peso/volumen
	p/p	Peso/peso
10	XPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1' bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	δ	Desplazamiento químico (ppm)
	μg	Microgramo
	μL/μl	Microlitro
15	μM	Micromolar
	μm	Micrómetro
	μmol	Micromol

## Síntesis

**[0282]** Los compuestos de la divulgación se pueden preparar utilizando métodos divulgados en este documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en este documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden utilizar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en este documento. | a síntesis de compuestos típicos de una fórmula (1)



40 por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la fórmula (I), u otras fórmulas o compuestos divulgados en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado de los mismos, se puede lograr como se describe en los siguientes ejemplos.

En la fórmula (I), L se selecciona de un enlace,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{*}$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{*}$  y  $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{*}$ ; y  $\text{*}$  indica el punto de unión de L a R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup>.

45 A<sup>1</sup> es heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos o grupos seleccionados independientemente de S, N y O; donde A<sup>1</sup> comprende opcionalmente de uno a tres C(O); y donde A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis R<sup>A1</sup>;

$A^2$  es arilo  $C_{6-10}$ , opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{A1}$ ;

$A^3$  es  $-NR^{1a}R^{1b}$ ; y

50 A<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>5-10</sub> o heterociclico de 5 a 14 miembros; donde A<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>A1</sup>; cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquenilo C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y -O-fenilo;

55 cada cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclico de 3-6 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquileno  $C_{1-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$  y -O-fenilo de  $R^{A1}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R1<sup>b</sup>, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  y haloalcoxilo  $C_{1-6}$ ;

60 cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>A1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>1c</sup>; en donde cada R<sup>1c</sup> se selecciona independientemente de entre alcoxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros de R<sup>1c</sup> está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R<sup>1d</sup>; y

65 cada  $R^{1d}$  se selecciona independientemente de entre halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros; R<sup>2</sup> se selecciona de entre arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterociclico de 3-10 miembros; en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis R<sup>B1</sup>; y en donde cada R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub>, -NR2<sup>a</sup>R<sup>2b</sup>, -

R<sup>2e</sup>-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>2c</sup>, -S(O)<sub>m</sub>-R<sup>2c</sup>, -R<sup>2e</sup>-S(O)<sub>m</sub>-R<sup>2c</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -CONR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, COOR<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COOR<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COR<sup>2c</sup>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclico de 3-12 miembros y arilo C<sub>6-10</sub>; y  
 cada alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>B1</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>2d</sup>;  
 5 cada arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>B1</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>2f</sup>;  
 cada cicloalquilo C<sub>3-12</sub> y heterociclico de 3-12 miembros de R<sup>B1</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de uno a seis grupos seleccionados independientemente de =CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> y R<sup>2f</sup>;  
 10 cada R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 3-8 miembros;  
 cada alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>aa</sup>, donde cada R<sup>aa</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, ciano, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros; donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros de R<sup>aa</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 15 cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 3-8 miembros de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>bb</sup>; en donde cada R<sup>bb</sup> se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, ciano, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros de R<sup>bb</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 20 R<sup>2c</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros; cada cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros de R<sup>2c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 25 cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros de R<sup>2c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros; y el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 30 cada R<sup>2d</sup> se selecciona independientemente entre ciano, azido, oxo, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclico de 4-6 miembros de R<sup>2d</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;  
 35 R<sup>2e</sup> es alquieno C<sub>1-4</sub>;  
 cada R<sup>2f</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>2f</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente con halo, hidroxilo, ciano, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y heterociclico de 4-6 miembros, y  
 40 R<sup>3</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-O-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-O-C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-O-C(O)-alquieno C<sub>1-4</sub>-N R<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 4-6 miembros y -alquieno C<sub>1-4</sub>-heterociclico de 4-6 miembros; y  
 45 cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -alquieno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 4-6 miembros y -alquieno C<sub>1-4</sub>-(heterociclico de 4-6 miembros) de R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 R<sup>3</sup> junto con el N que se une a R<sup>9</sup> forma un heterociclico de 5 miembros; en donde el heterociclico de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>;  
 50 donde el arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, -NR1<sup>a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;  
 55 R<sup>9</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 m se selecciona entre 0, 1 y 2; y  
 n es 1 o 2.

60

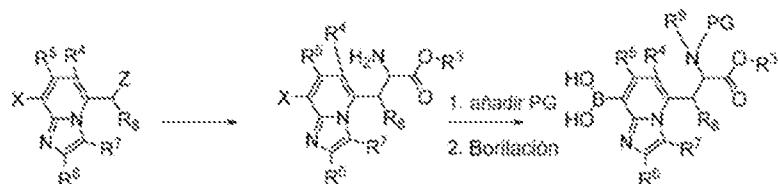
## Esquemas generales

65 [0283] Las formas de realización típicas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse utilizando los esquemas de reacción generales y/o ejemplos descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean

correspondientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan utilizando métodos publicados para sintetizar compuestos que son formas de realización de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto que se sintetizará proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un proceso simple de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

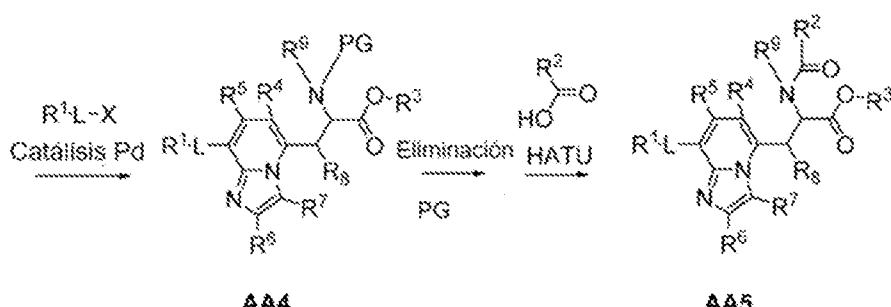
5 **Esquema general 1**

10



20 **Intermedio AA1**

25



35 **[0284]** El Esquema 1 describe una ruta general que se utilizó para preparar compuestos de Fórmula (I). A partir del intermedio AA1 que tiene un alcohol o halógeno como Z, y un grupo halógeno como X, se pueden preparar ésteres de aminoácidos (AA2) en una variedad de condiciones (por ejemplo, Schollkopf, Maruoka, etc.). Después de la protección apropiada de la amina libre con grupos protectores (PG), por ejemplo, Tritilo, Boe, etc., AA2 se convirtió en un ácido borónico o éster borónico (AA3) en condiciones estándar (por ejemplo, Miyaura). Se introdujo R<sup>1</sup> en una variedad de 40 condiciones de acoplamiento cruzado para dar AA4. Después de la eliminación del grupo protector de amina (PG) en condiciones apropiadas, la amina se acopló con ácidos para proporcionar compuestos heterocíclicos AA5.

45

50

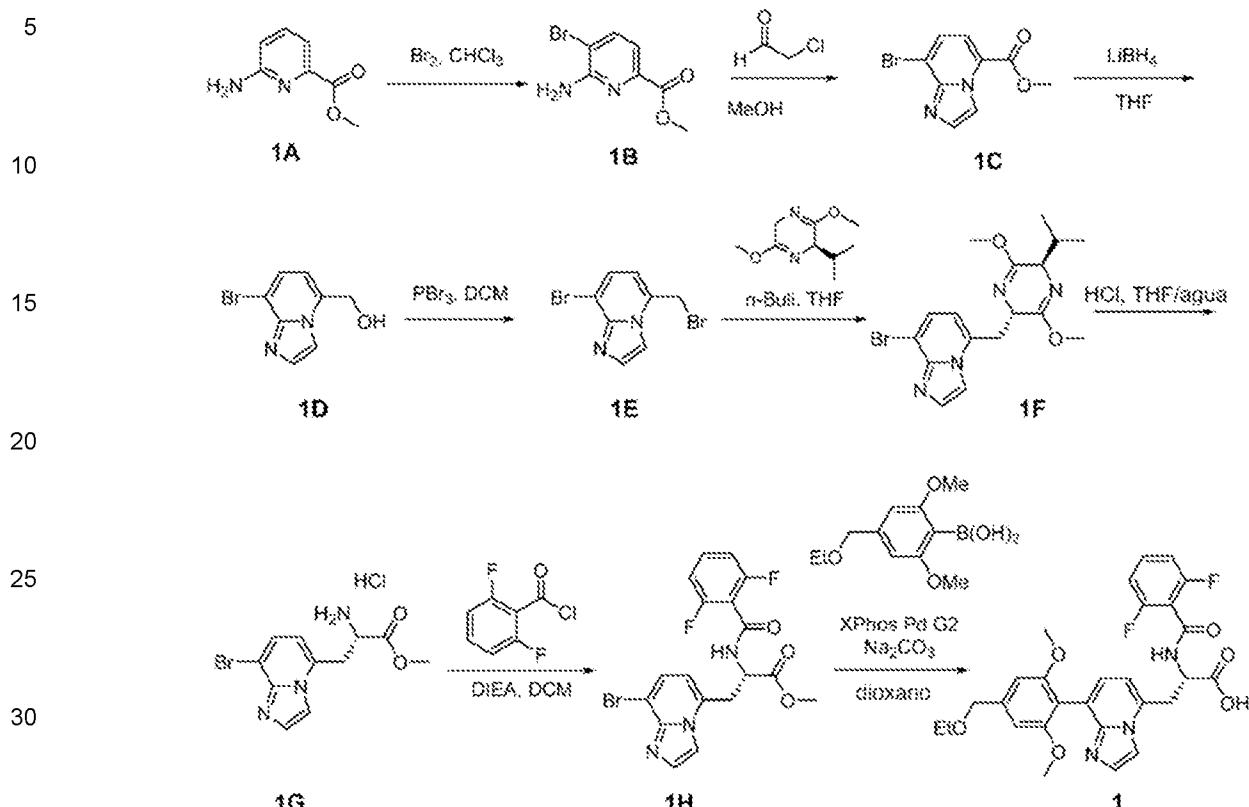
55

60

65

## EJEMPLOS

## Ejemplo 1



35 [0285] Síntesis de 6-amino-5-bromopicolinato de metilo (**1B**): A una solución agitada de 6-aminopicolinato de metilo (200 g, 1,21 mol) en CHCl<sub>3</sub> (2 L) se añadió una solución de bromo (418 g, 2,63 mol) en CHCl<sub>3</sub> (4 L) a -10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se extinguirió con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se extrajo con diclorometano (3 x 3 L), y las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron. Al residuo crudo, se añadió metanol y se agitó durante 30 min, luego se filtró. Este material se trató con acetonitrilo y se agitó durante 30 min, luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **1B**.

40 [0286] Síntesis de metil 8-bromoimidazo[1,2-a]piridina-5-carboxilato (**1C**): A una solución agitada del compuesto **1B** (75 g, 0,324 mol) en metanol (750 mL) se añadió 2-cloro acetaldehído en agua (55 %, 450 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 65 °C y se agitó durante 18 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El compuesto crudo se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (pH 8-9) y se extrajo con EtOAc (1000 mL x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **1C**.

50 [0287] Síntesis de (8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)metanol (**1D**): A una solución agitada de **1B** (75 g, 294 mmol) en THF (750 mL) se añadió lentamente Li8H4 2 M en THF (441 mL, 882 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se extinguirió con agua helada y se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a un pH de aproximadamente 4 y se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (pH 8) y se extrajo con DCM (1000 mL x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener **1D**.

60 [0288] Síntesis de 8-bromo-5-((2S,5R)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-yl)methyl)imidazo[1,2-a]piridina (**1E**): A una solución agitada de **1D** (40 g, 176 mmol) en DCM (800 mL) se añadió lentamente PBr<sub>3</sub> (95,1 g, 352 mmol) en DCM (180 mL) a 0 °C, la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió a 0 °C y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (pH 8). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener **1E**.

65 [0289] Síntesis de 8-bromo-5-((2S,5R)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-yl)methyl)imidazo[1,2-a]piridina (**1F**): se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 72,4 mL, 181 mmol) a una solución agitada de (R)-2-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazina (33,35 g, 181 mmol) en THF (1,05 L) a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30

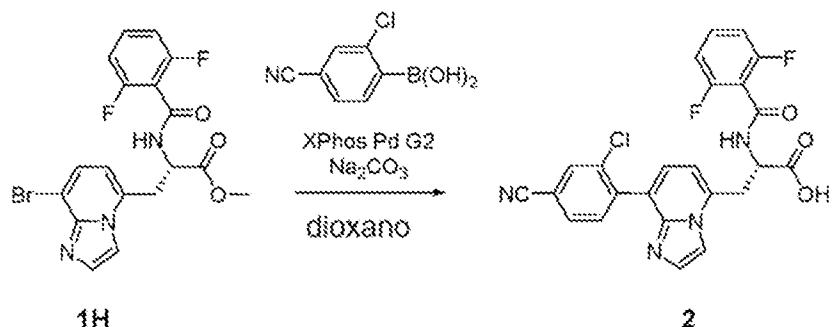
5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota **1E** (35 g, 120 mmol) en THF (700 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguío mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente 30 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto puro, que se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de fase normal para obtener **1F**.

**[0290]** Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**1G**): A una solución agitada de **1F** (65 mg, 0,17 mmol) en THF (4,2 mL) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (0,33 mL, 0,66 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se concentró para obtener **1G**, que se utilizó sin purificación adicional.

**[0291]** Síntesis de (S)-3-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (**1H**): A una solución agitada de **1G** crudo (15 mg, 0,05 mmol) y DIEA (0,044 mL, 0,25 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,008 mL, 0,06 mmol), y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó directamente por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluvente: acetato de etilo/hexanos) para producir **1H**.

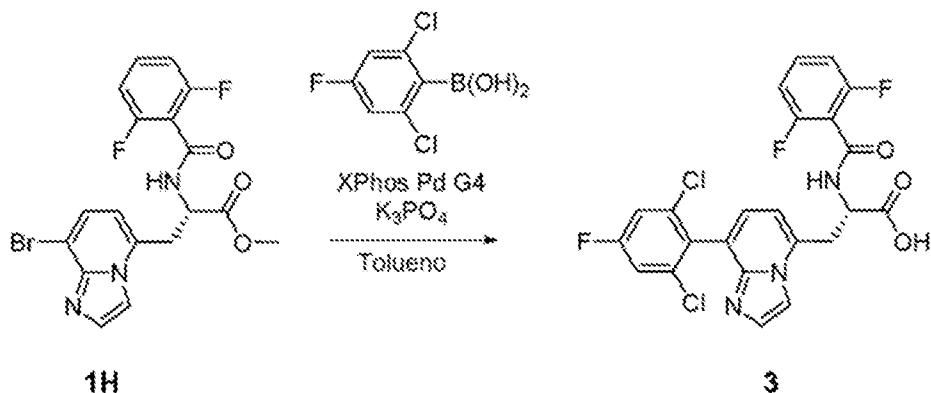
**[0292]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (1): Se cargó un vial de microondas con **1H** (20 mg, 0,05 mmol), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (11 mg, 0,05 mmol) y XPhos Pd G2 (2 mg, 0,002 mmol). A continuación, se añadieron dioxano (0,5 mL) y carbonato de sodio acuoso 2 M (0,08 mL, 0,16 mmol), y la reacción se desgasificó con argón y se selló. Se calentó a 120 °C durante 30 minutos mediante irradiación de microondas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con DMSO, se acidificó con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC preparativa para producir **1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 9,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 5,08 (ddd, *J* = 10,7, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 (dd, *J* = 15,8, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ES/MS 540,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2



45 [0293] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2-cloro-4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (2): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 a partir de ácido (2-cloro-4-cianofenil)borónico y 1H. MS (m/z) 481,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 9,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 1,22 (s, 2H).

### 50 Ejemplo 3

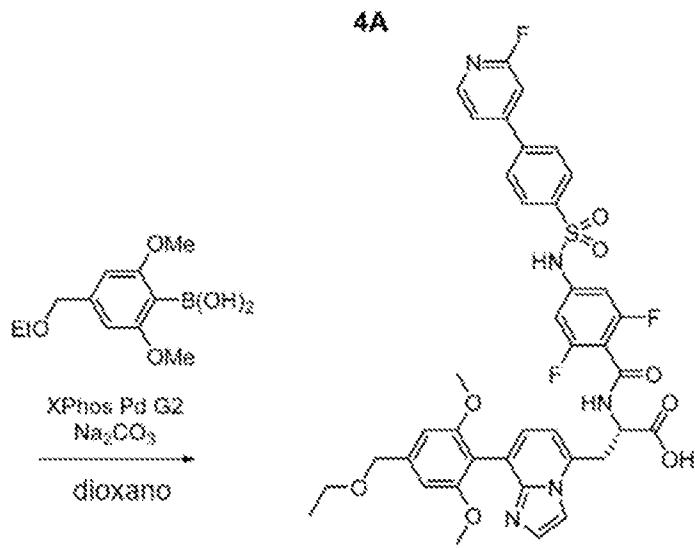
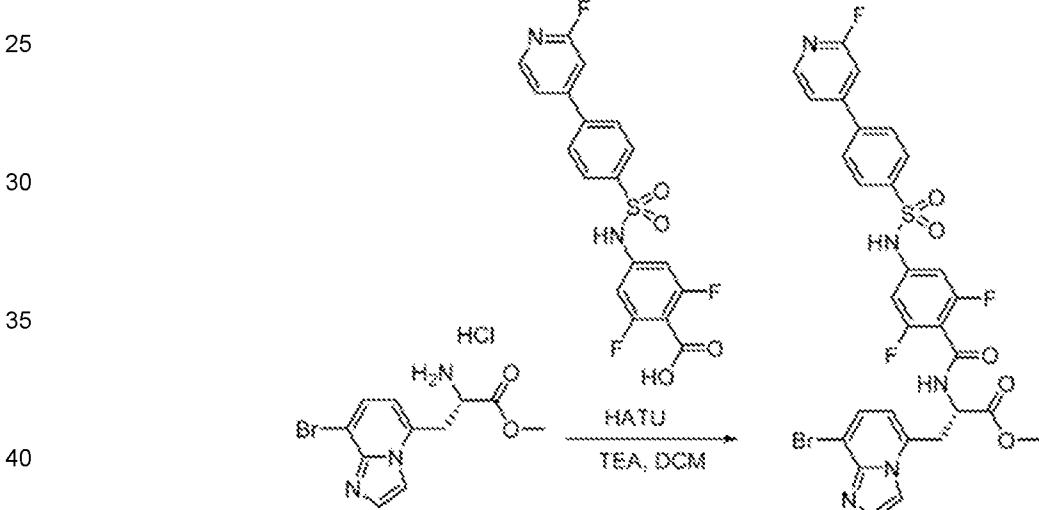


5 [0294] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (3): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 a partir de ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y **1H**. MS (m/z) 508,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) o 13,25 (s, 1H), 9,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 6,95 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,55 (m, 1H).

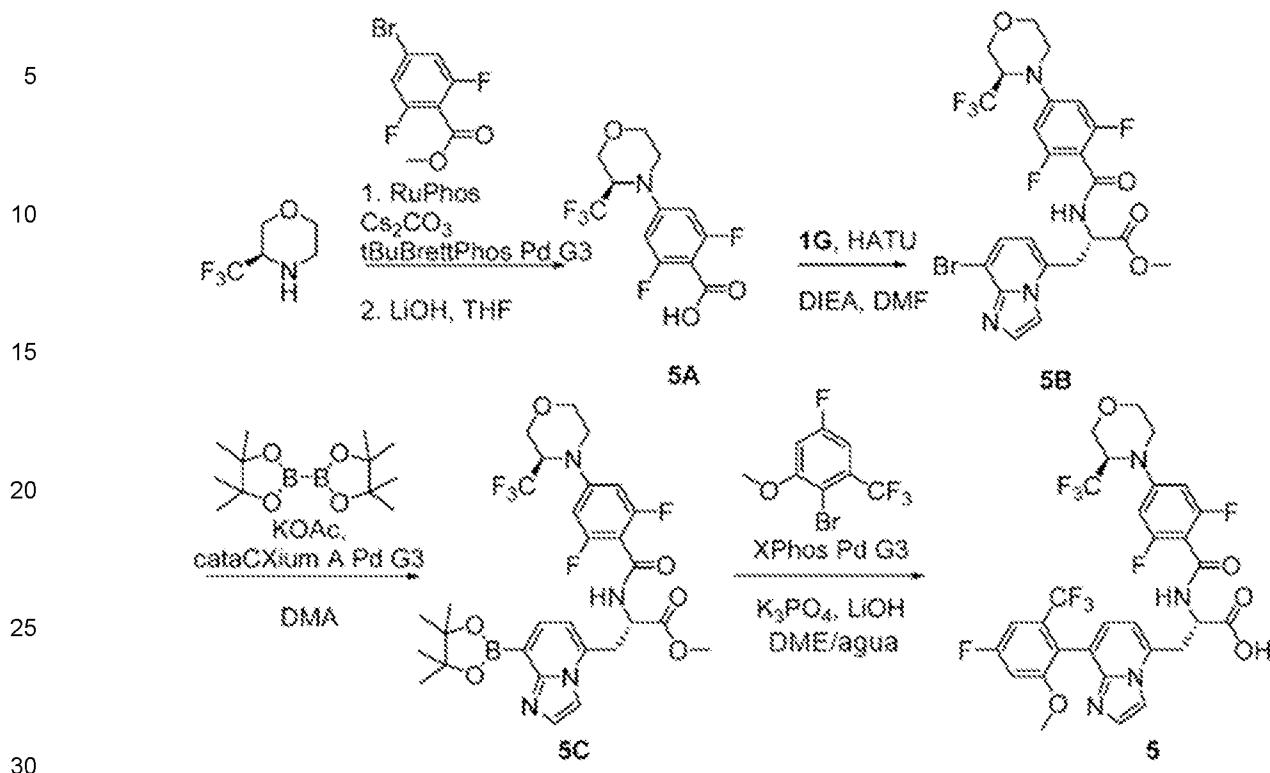
#### Ejemplo 4

10 [0295] Síntesis de (S)-3-(8-(2-cloro-4-cianofenil)quinolin-5-il)-2-(3-(difluorometoxi)-2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (**4A**): A una solución agitada de **1G** (110 mg, 0,37 mmol) en DCM se añadió ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico (181 mg, 0,44 mmol), HATU (210 mg, 0,55 mmol) y TEA (0,322 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando EA/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

15 [0296] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (4): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1** del Ejemplo 1 a partir del ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y **4A**. MS (m/z) 790,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11,23 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,82 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 5H), 5,08 - 4,93 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 15,9, 4,6 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 15,0 Hz, 7H), 3,57 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



## Ejemplo 5



**[0297]** Síntesis de ácido (R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoico (5A): A un recipiente a presión de 150 ml que contenía una barra agitadora se añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (200 mg, 0,52 mmol), RuPhos (48 mg, 0,10 mmol), tBuBrettPhos Pd G3 (44 mg, 0,052 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (844 mg, 2,6 mmol), (R)-3-(trifluorometil)morfolina (198 mg, 1,0 mmol) y tolueno (6 ml). A continuación, el recipiente de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de Celite, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc en hexano como eluyente. A este material se le añadió THF (2,6 mL) y LiOH acuoso (0,78 mL, 1,0 M). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 horas y a 50 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1,0 M antes de extraer con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar **5A**.

**[0298]** Síntesis de (S)-3-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (5B): A una solución agitada del compuesto **1G** (250 mg, 0,75 mmol), compuesto **5A** (233 mg, 0,75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,781 mL, 4,5 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (341 mg, 0,897 mmol), y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradientes de hexanos/acetato de etilo/metanol para producir **5B**.

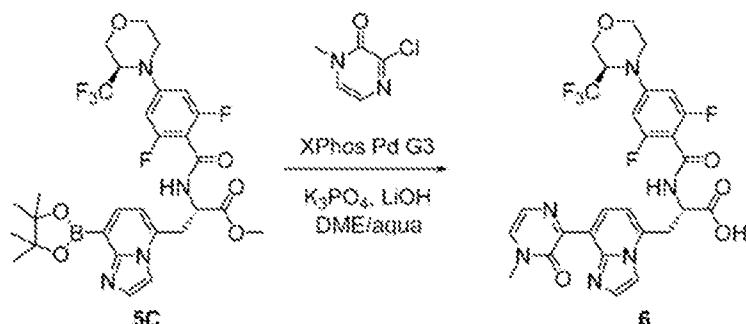
**[0299]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**5C**): A una solución de **5B** (473 mg, 0,80 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (406 mg, 1,6 mmol) y acetato de potasio (236 mg, 2,4 mmol) en dimetilacetamida (4 mL) desgasificada con nitrógeno se añadió cataCXium A Pd G3 (29 mg, 0,04 mmol). La reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua para precipitar el producto y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se dividieron aún más entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró para producir **5C**.

**[0300]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**5**): A una solución de **5C** (50 mg, 0,078 mmol) y 2-bromo-5-fluoro-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (43 mg, 0,16 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se añadió fosfato de potasio 1 M en agua (0,274 mL, 0,274 mmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno. A esto, se añadió XPhos Pd G3 (6 mg, 0,008 mmol) y la reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 20 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hidróxido de litio 1 M (0,235 mL, 0,24 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con dimetilsulfóxido, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC preparatoria para obtener **5**. MS (m/z) 691,2, [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,17 (s, 1H), 9,07-8,84 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, J = 25,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz,

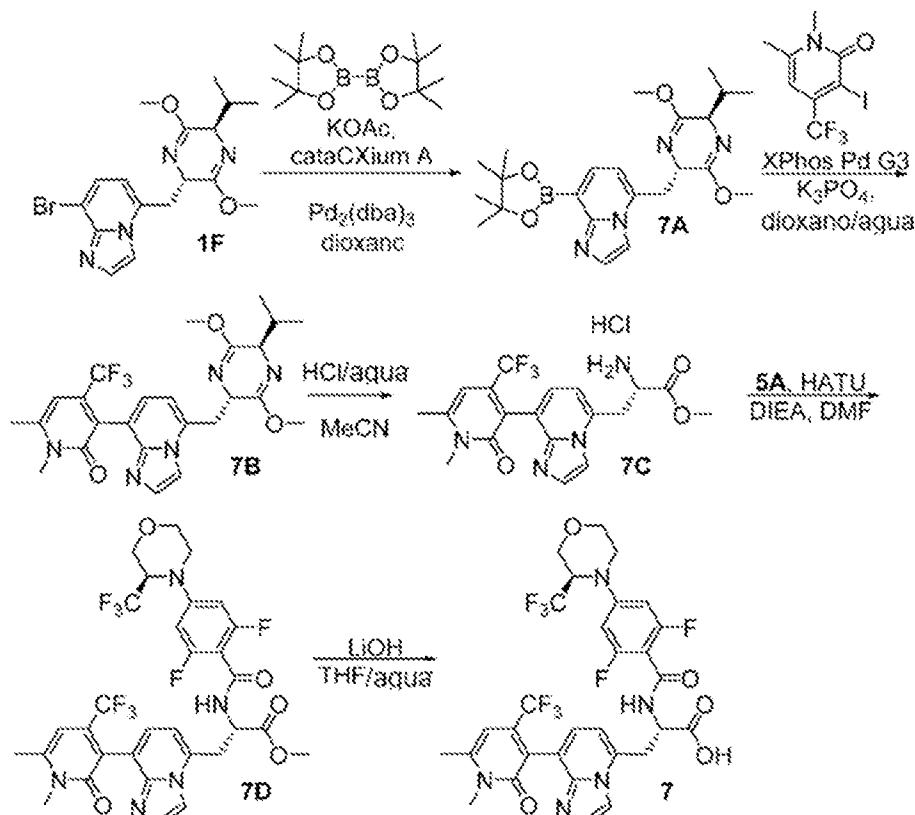
1H), 6,72 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,14 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 3,60 - 3,34 (m, 7H), 3,22 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1H).

### Ejemplo 6

**[0301]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (6): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 5 a partir de **5C** y 3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona. MS (m/z) 607,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H), 9,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,66 (dt, *J* = 4,0, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,19 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H).



### Ejemplo 7



[0302] Síntesis de 5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (7A): A una suspensión de **1F** (500 mg, 1,27 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (743 mg, 2,9 mmol) en dioxano (8 mL) se le añadió acetato de potasio (374 mg, 3,8 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (47 mg, 0,05 mmol) y catadióptrico A (68 mg, 0,15 mmol), y la reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre celite y se concentró para producir **7A**.

5

**[0303]** Síntesis de 3-5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-ila-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (78): A una solución de **7A** (150 mg, 0,34 mmol) y 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (130 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5 mL) se le añadió XPhos Pd G3 (87 mg, 0,1 mmol) y fosfato de potasio tribásico acuoso 1 M (1,2 mL, 1,2 mmol), y la reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol) para producir **7B**.

10

**[0304]** Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (7C): A una solución agitada de **7B** (320 mg, 0,636 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (1,6 mL) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40 % metanol/diclorometano) para obtener **7C**.

15

**[0305]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (7D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **5A** y **7C**. MS (m/z) 701,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,07 (dd, *J* = 22,2, 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 21,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 22,7, 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,72 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,21 - 5,01 (m, 1H), 4,90 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 3,52 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,40 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H).

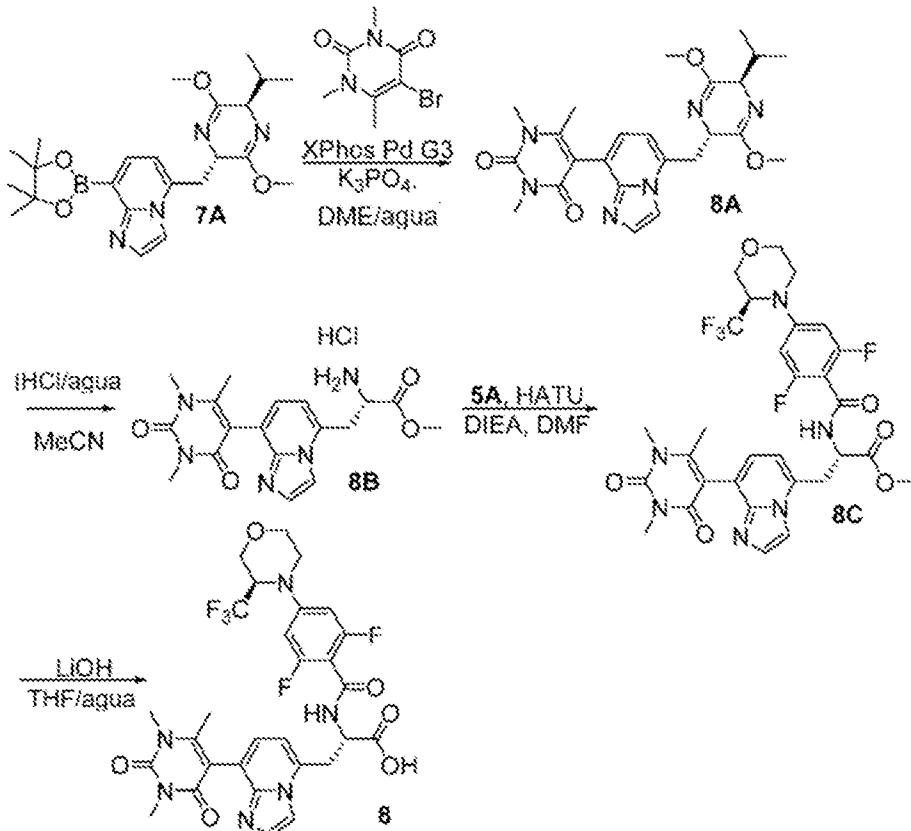
20

**[0306]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (7): A una solución de **7D** (223 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (1,6 mL, 1,6 mmol) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró y se purificó por HPLC preparatoria para obtener **8**. MS (m/z) 687,6 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,02 - 8,91 (m, 1H), 8,65 - 8,51 (m, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 11,9 Hz, 3H), 5,07 - 4,96 (m, 1H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,75 (td, *J* = 14,7, 13,4, 7,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 4H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

30

### Ejemplo 8

35



40

45

50

55

55

60

60

65

**[0307]** Síntesis de 5-(5-((2S,SR)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-ila-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**8A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la

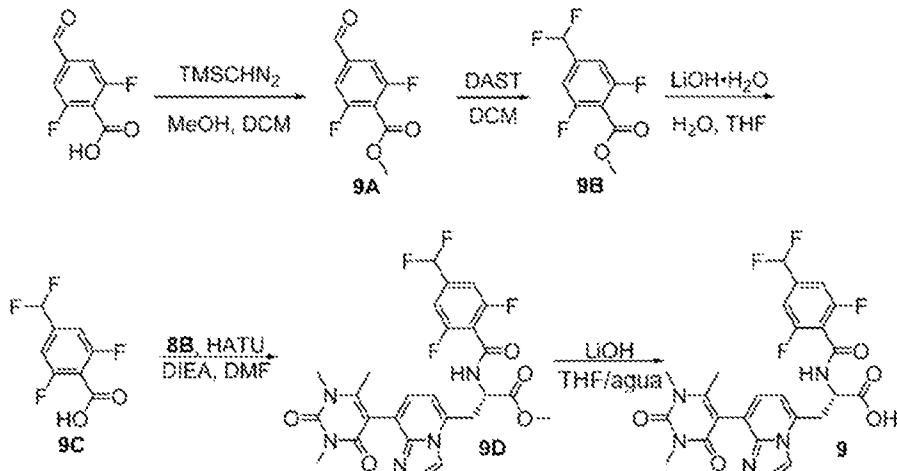
síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

5 [0308] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**8B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** comenzando con **8A**.

10 [0309] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfólico)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**8C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **5A** y **8B**.

15 [0310] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfólico)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**8**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **8C**. MS (m/z) 651,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H), 8,96 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 27,9 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 40,1, 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,05 - 4,82 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,79 - 3,48 (m, 4H), 3,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 3,39 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,12-1,99 (m, 3H).

## 20 Ejemplo 9



25 [0311] Síntesis de 2,6-difluoro 4-formilbenzoato de metilo (**9A**): A una solución agitada de ácido 2,6-difluoro-4-formilbenzoico (431 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (11,6 mL) y metanol (4,6 mL) se añadió cuidadosamente una solución de (trimetilsilil)diazometano (3,5 mL, 2 M en éter dietílico) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida para dar **9A**.

30 [0312] Síntesis de 4-(difluorometil)-2,6-difluorobenzoato de metilo (**9B**): A una solución agitada de **9A** (202 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,27 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 h. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar **9B**.

35 [0313] Síntesis de ácido 4-(difluorometil)-2,6-difluorobenzoico (**9C**): A una solución agitada de **9B** (153 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (3,8 mL) y agua (3,8 mL) se añadió hidrato de hidróxido de litio (145 mg, 3,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida para dar **9C**.

40 [0314] Síntesis de (S)-2-(4-(difluorometil)-2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**9D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **9C** y **8B**.

45 [0315] Síntesis de ácido (S)-2-(4-(difluorometil)-2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**9**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **9D**. MS (m/z) 548,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 14,30 (s, 1H), 13,38 (s, 1H), 9,43 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 31,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,76 (s,

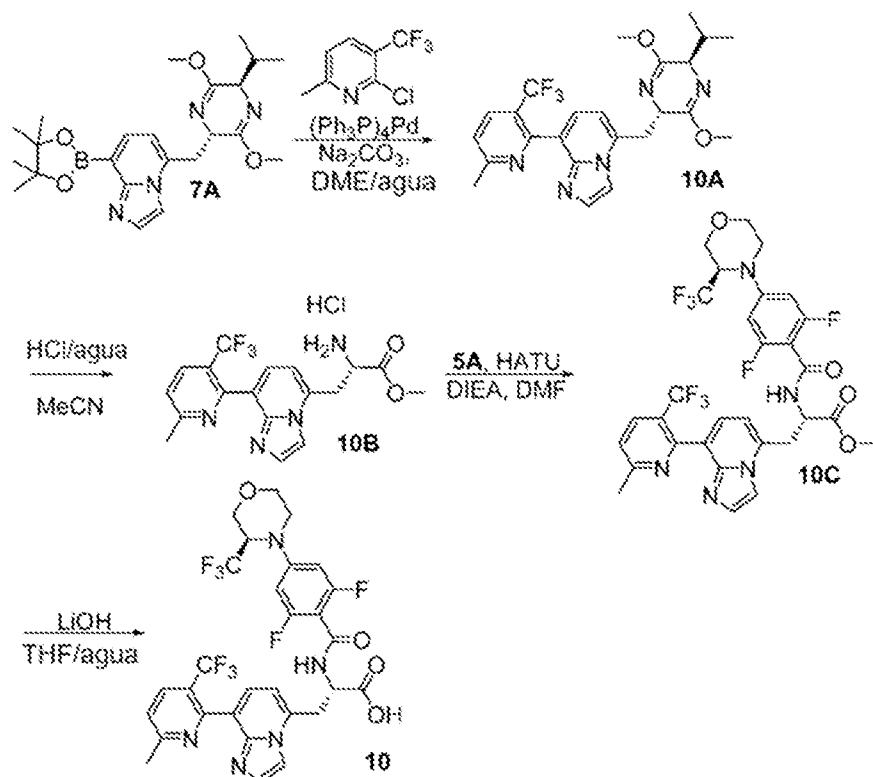
1H), 7,40 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 7,05 (t,  $J$  = 55,2 Hz, 1H), 5,10 (ddd,  $J$  = 11,5, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,08 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 10**

[0316] Síntesis de 5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (**10A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 2-cloro-6-metil-3-(trifluorometil)piridina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.

10 [0317] Síntesis de metilo (S)-2-amino-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato (**10B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** comenzando con **10A**.

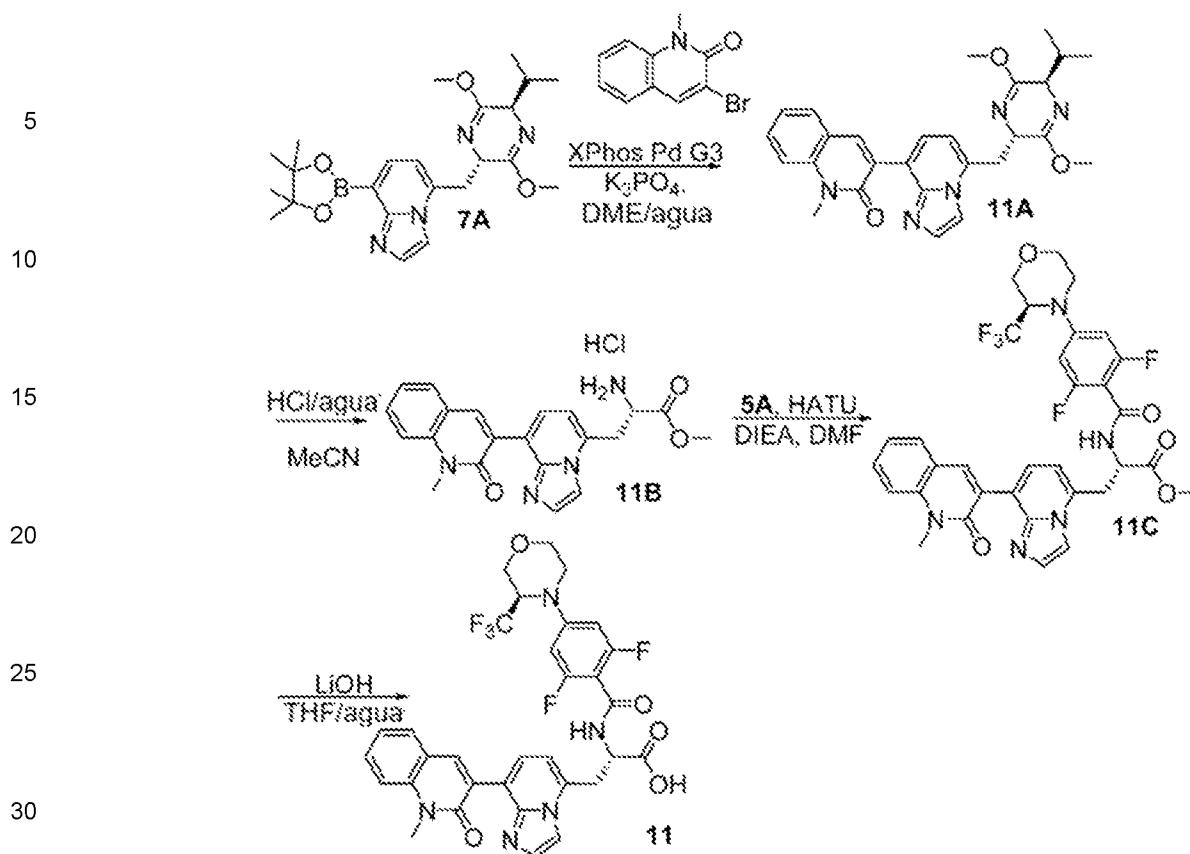
15 [0318] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**10C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **5A** y **10B**.



[0319] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**8**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** comenzando con **10C**. MS (m/z) 658,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,27 -13,10 (m, 1H), 8,98 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 2H), 5,02 (ddt,  $J$  = 13,2, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 4,91 (tt,  $J$  = 11,4, 5,5 Hz, 1H), 4,16 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 2H), 3,95 (dd,  $J$  = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 3,42 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).

55 **Ejemplo 11:**

[0320] Síntesis de 3-(5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (**11A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.



35 [0321] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**11B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **11A**.

40 [0322] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**11C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **11B**.

45 [0323] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**8**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **11C**. MS (m/z) 655,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,86 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,7, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 4,99 (dd, *J* = 12,1, 6,5 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,70 (s, 19H), 3,63 -3,57 (m, OH), 3,53 (dd, *J* = 12,0, 8,6 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H).

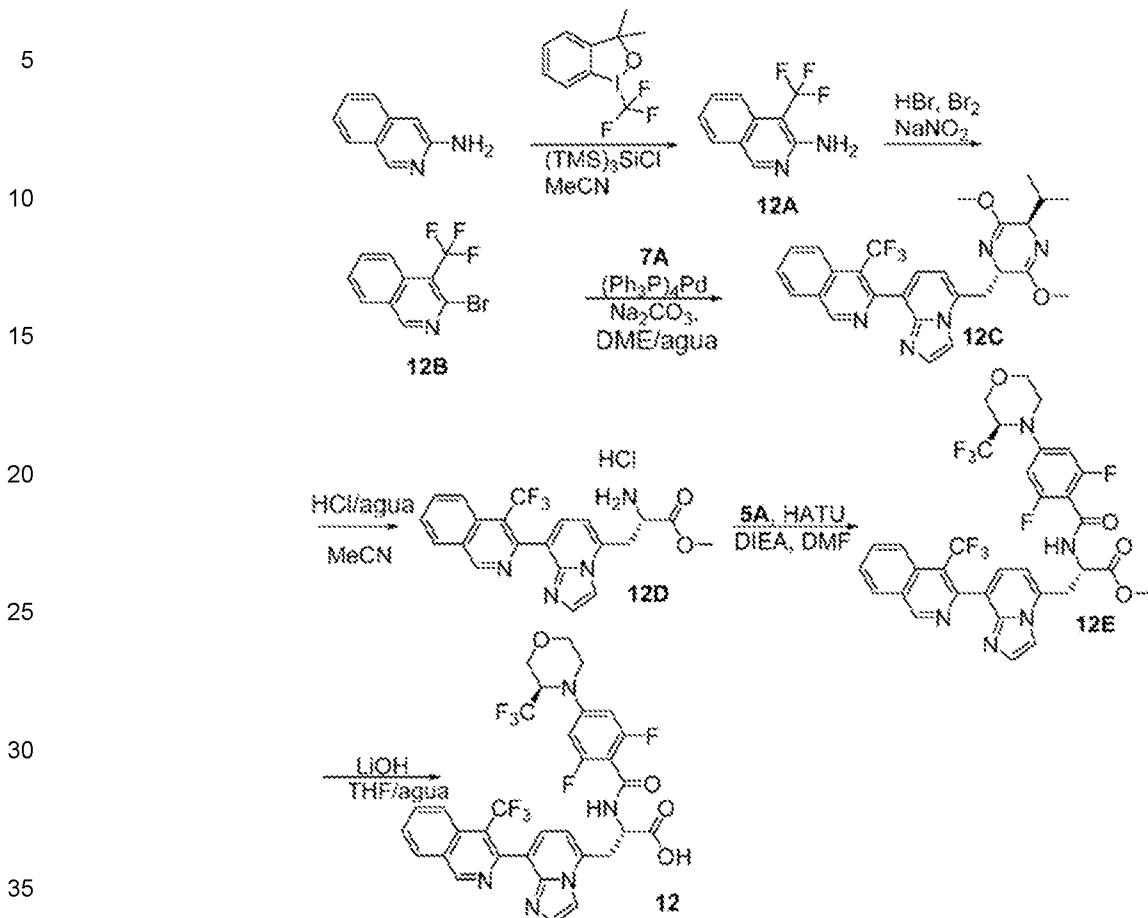
50

55

60

65

## Ejemplo 12



**[0324]** Síntesis de 4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (**12A**): A una solución agitada de 3-amino isoquinolina (150 mg, 1,04 mmol) en MeCN se añadió 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol (412,1 mg, 1,25 mmol) y cloruro de tris(trimetilsilil)silicio (0,35 mL, 1,25 mmol). Esta mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

**[0325]** Síntesis de 3-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolina (**12B**): A una solución agitada de **12A** (91 mg, 0,43 mmol) en HBr (6,9 mL) se añadió Br<sub>2</sub> (0,13 mL, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, momento en el que se añadió NaNO<sub>2</sub> (147,96 mg, 2,14 mmol) como una solución preparada previamente en agua (5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min y luego se dejó calentar a TA durante 60 min. La reacción se extinguío con bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con Hex/EtOAc para dar el compuesto del título.

**[0326]** Síntesis de 3-(5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-4-(trifluorometil)isoquinolina (**12C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y **12B** y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.

**[0327]** Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**12D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** comenzando con **12C**.

**[0328]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**12E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **12D**.

**[0329]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**12**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **12E**. MS (m/z) 694,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H),

9,71 (s, 1H), 9,01 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 8,14 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,91 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 4,16 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd,  $J$  = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J$  = 27,2, 14,0 Hz, 2H), 3,68 - 3,49 (m, 2H), 3,42 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,22 (t,  $J$  = 12,3 Hz, 1H).

5

### Ejemplo 13

[0330] Síntesis de 5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (**13A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.

10

20

25

30

35

40

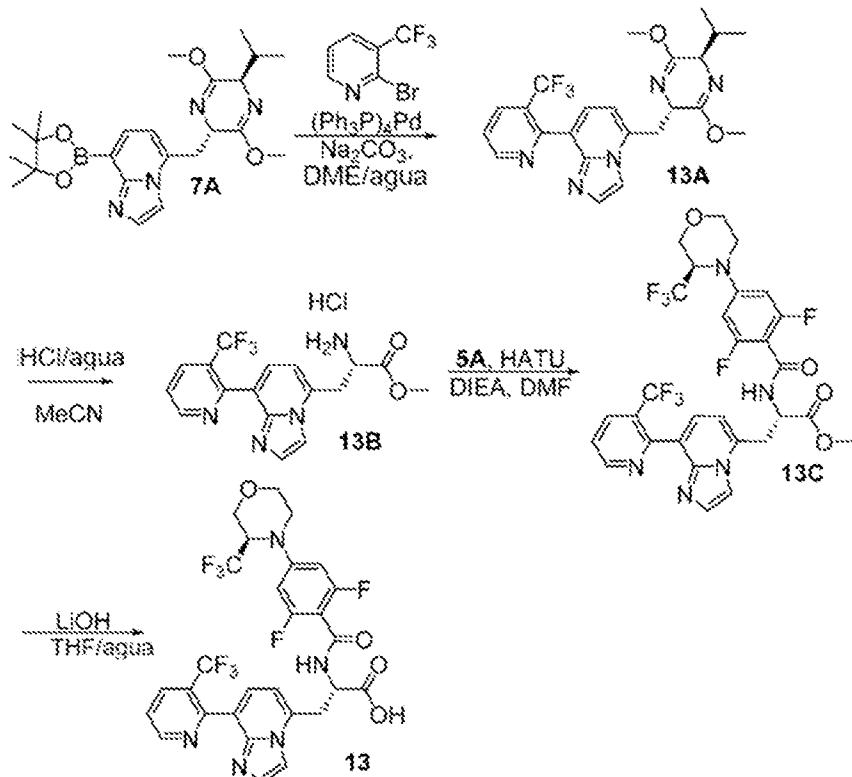
45

50

55

60

65

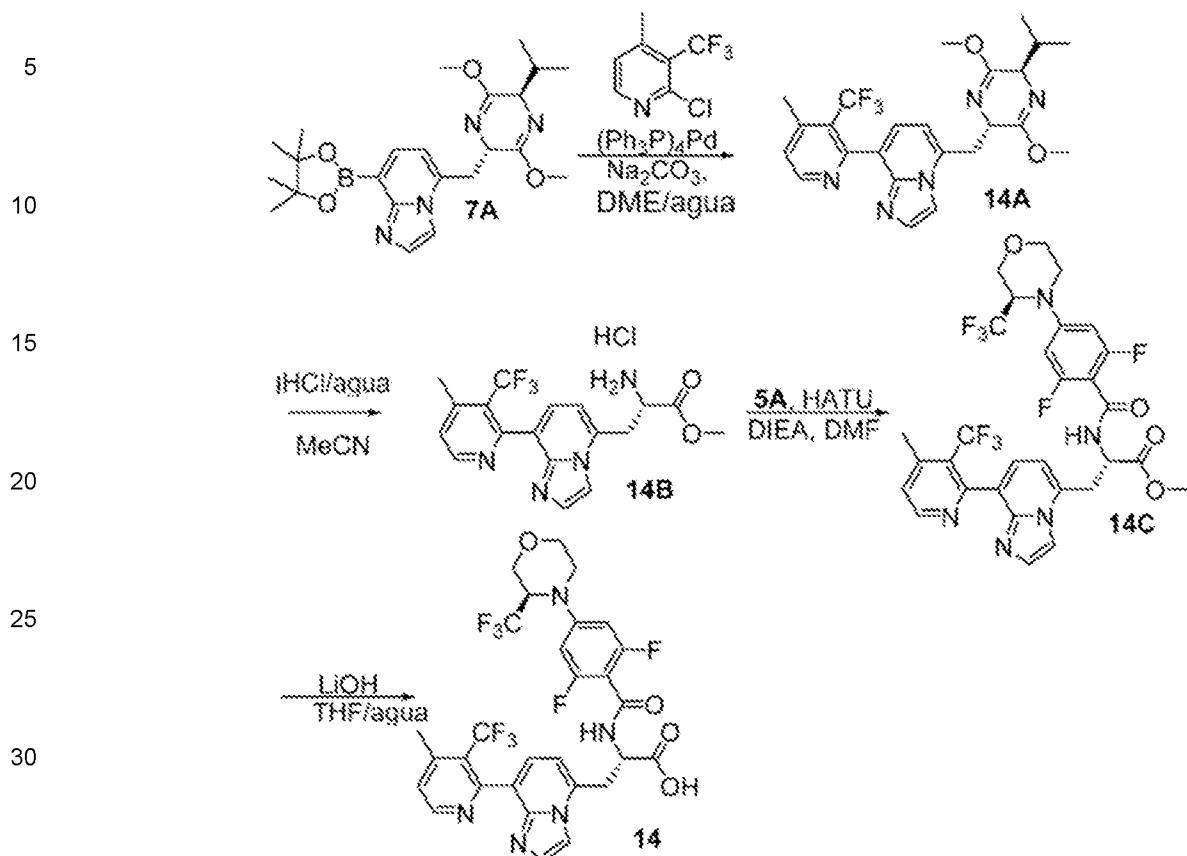


[0331] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(3-(trifluorometil)piridina 2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (13B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **13A**.

[0332] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**13C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **13B**.

[0333] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**13**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **13C**. MS (m/z) 644,6 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,04 - 8,95 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (dd,  $J$  = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 2H), 5,10 - 4,99 (m, 1H), 4,97 - 4,84 (m, 1H), 4,15 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd,  $J$  = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,85- 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,48 (m, 2H), 3,41 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1H), 3,22 (t,  $J$  = 12,5 Hz, 1H).

### Ejemplo 14



- 40 [0334] Síntesis de 5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (14A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7B comenzando con 7A y 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.

45 [0335] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (14B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7C a partir de 14A.

50 [0336] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (14C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 5B comenzando con 5A y 14B.

55 [0337] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (14): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7 a partir de 14C. MS ( $m/z$ ) 658,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13,21 (s, 1H), 8,98 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,80 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 2H), 5,08 - 4,97 (m, 1H), 4,97 - 4,85 (m, 1H), 4,16 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd,  $J$  = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,22 (t,  $J$  = 12,5 Hz, 1H), 2,62 (q,  $J$  = 2,6 Hz, 3H).

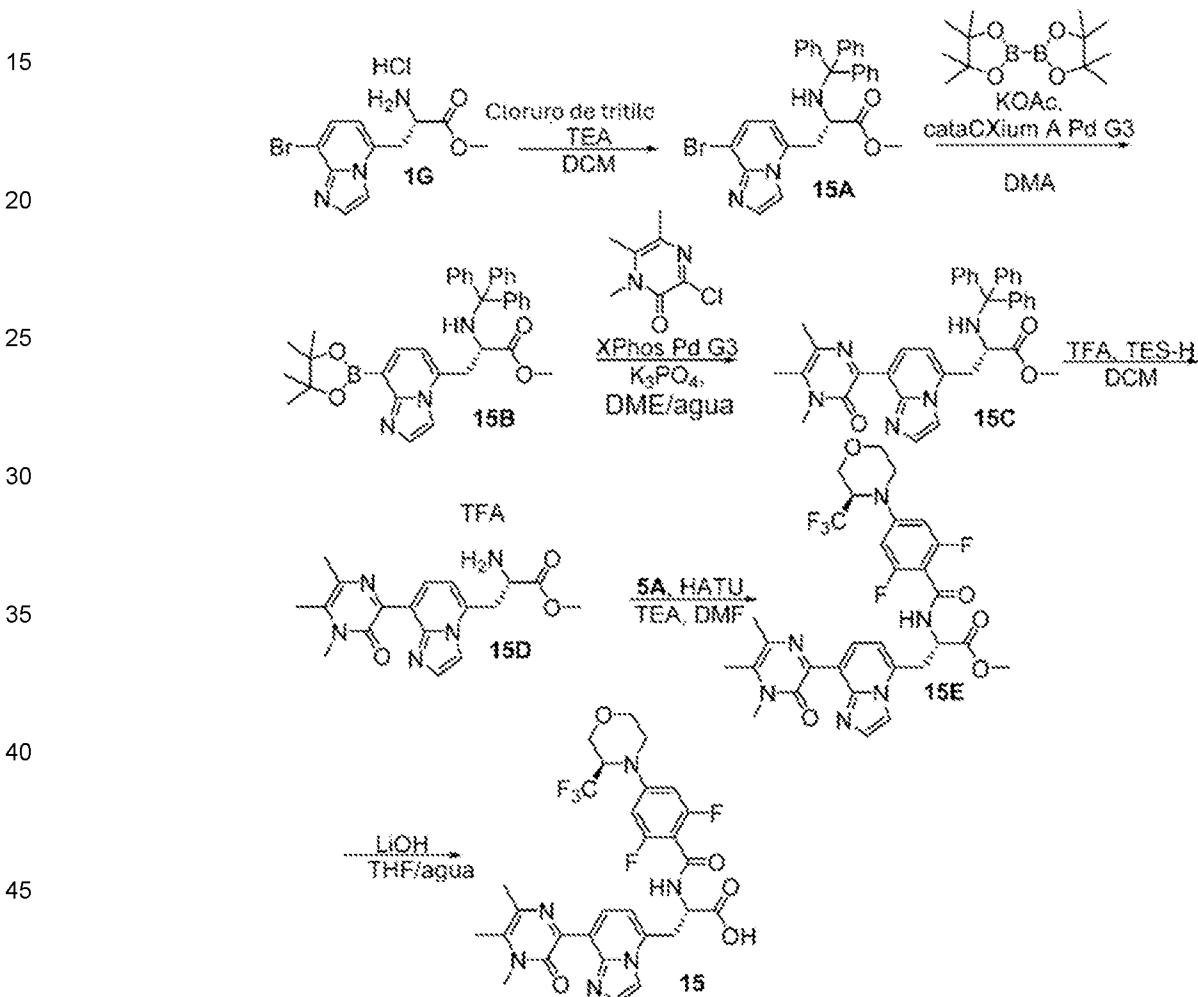
### Ejemplo 15

- [0338]** Síntesis de (S)-3-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**15A**): A una suspensión agitada de **1G** (684 mg, 2,05 mmol) en diclorometano (60 mL) se le añadió trietilamina (0,693 mL, 5 mmol) y cloruro de tritilo (570 mg, 2,05 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se repartió entre diclorometano y agua, se separó y los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexanos) para producir **15A**.

[0339] Síntesis de (S)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**15B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5C** comenzando con **15A**.

5 [0340] Síntesis de (S)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**15C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **15B** y 3-cloro-1,5,6-trimetilpirazin-2(1H)-ona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

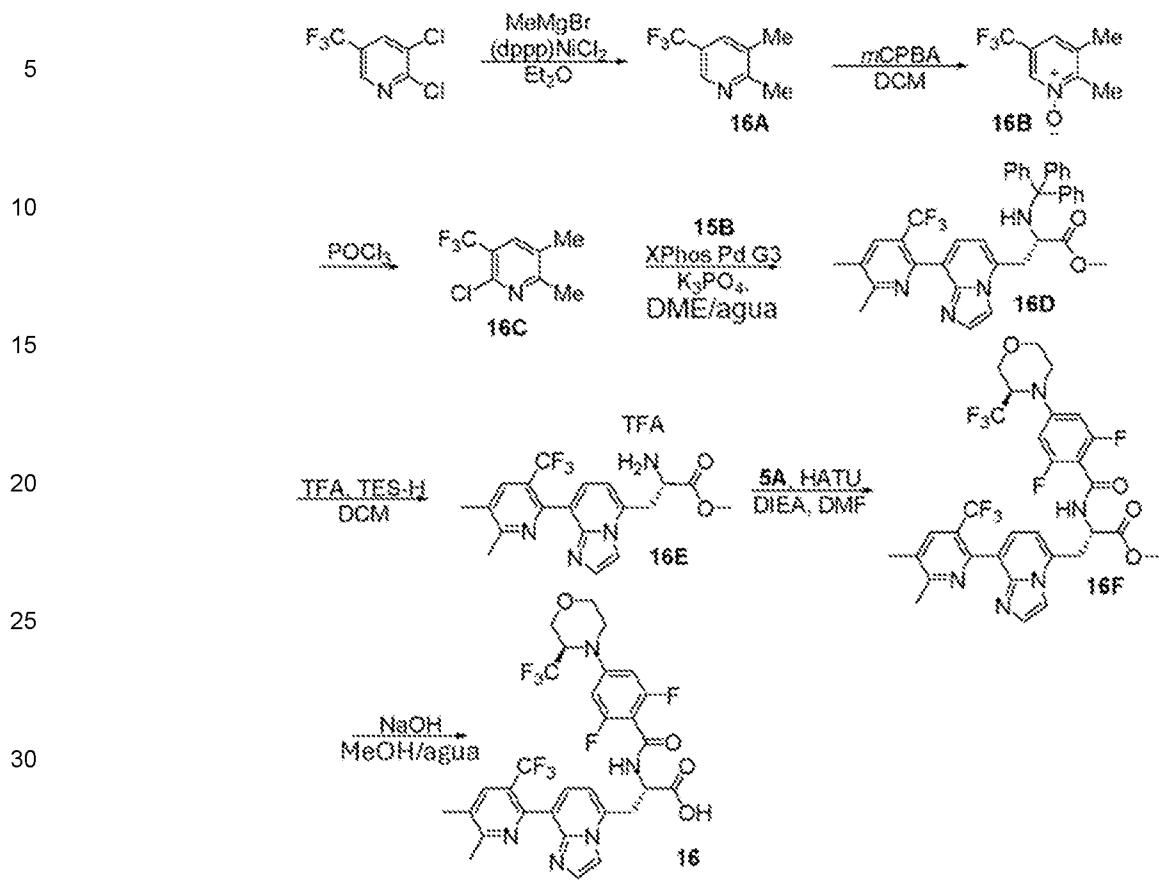
10 [0341] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**15D**): A una solución agitada de **15C** (393 mg, 0,66 mmol) en díclorometano (3 mL) se le añadió trietilsilano (92 mg, 0,79 mmol) y ácido trifluoroacético (0,25 mL, 3 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se concentró para obtener **15C** crudo, que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.



50 [0342] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**15E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **15D** y sustituyendo trietilamina por diisopropiletilamina.

55 [0343] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**15**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **15E**. MS (m/z) 635,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 13,47 (s, 1H), 13,20 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,40 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

## Ejemplo 16



**[0344]** Síntesis de 2,3-dimetil-5-(trifluorometil)piridina (**16A**): A una solución de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (2,16 g, 10 mmol) en éter (50 mL) desgasificada con nitrógeno se añadió el cloruro de (1,3-bis(difenilfosfano)propano)níquel(II) (271 mg, 0,5 mmol), luego bromuro de metilmagnesio en éter (3 M, 8,3 mL, 25 mmol) y la reacción se selló y se calentó a 40 °C durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua para extinguir el exceso de reactivo organometálico. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter y una vez con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano) para producir **16A**.

**[0345]** Síntesis de 1-óxido de 2,3-dimetil-5-(trifluorometil)piridina (**16B**): A una solución de **16A** (400 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (77 %, 768 mg, 3,4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano para producir **16B**.

**[0346]** Síntesis de 2-cloro-5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridina (**16C**): A **16B** sólido (280 mg, 1,46 mmol) se le añadió tricloruro de fosforilo puro (4,5 g, 29 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexanos) para producir **16C**.

**[0347]** Síntesis de (S)-3-(8-(5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**16D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **15B** y **16C** y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

**[0348]** Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**16E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** comenzando con **16D**.

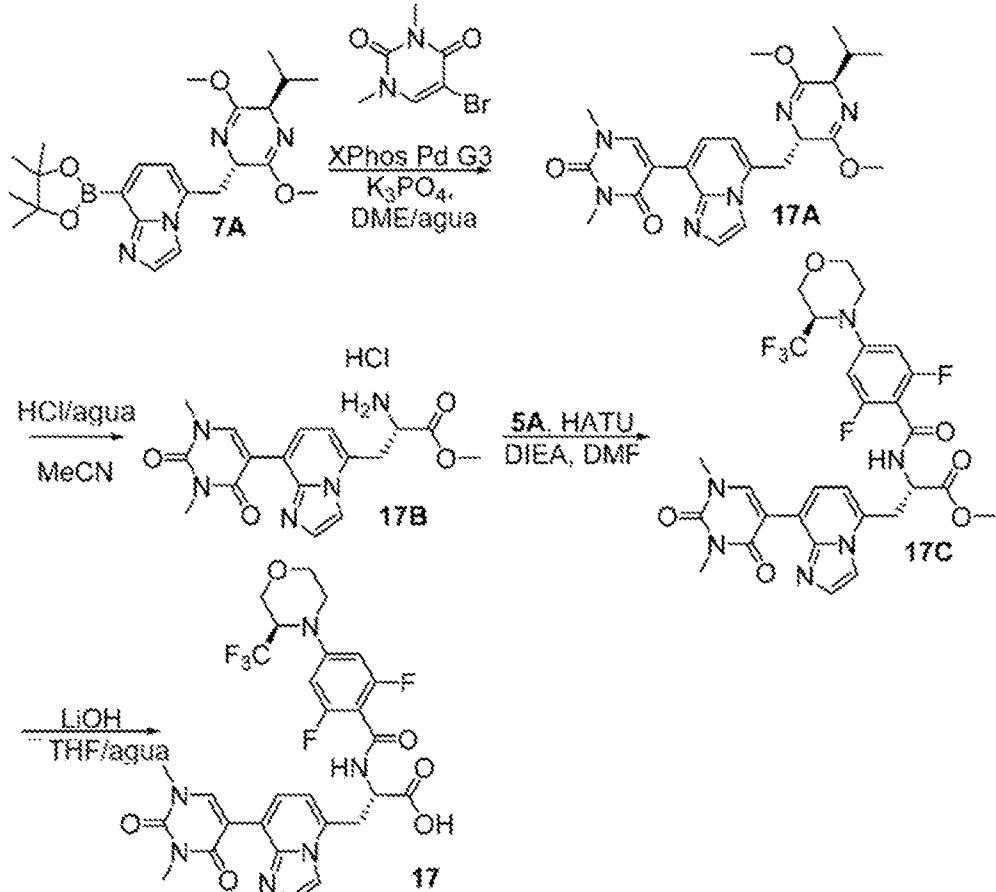
**[0349]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**16F**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **SB** comenzando con **5A** y **16E**.

**[0350]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (16): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** comenzando con **16F** y sustituyendo hidróxido de sodio por hidróxido de litio y metanol por tetrahidrofurano. MS (m/z) 672,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,72 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,16 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

### Ejemplo 17

**[0351]** Síntesis de 5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (17A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 5-bromo-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

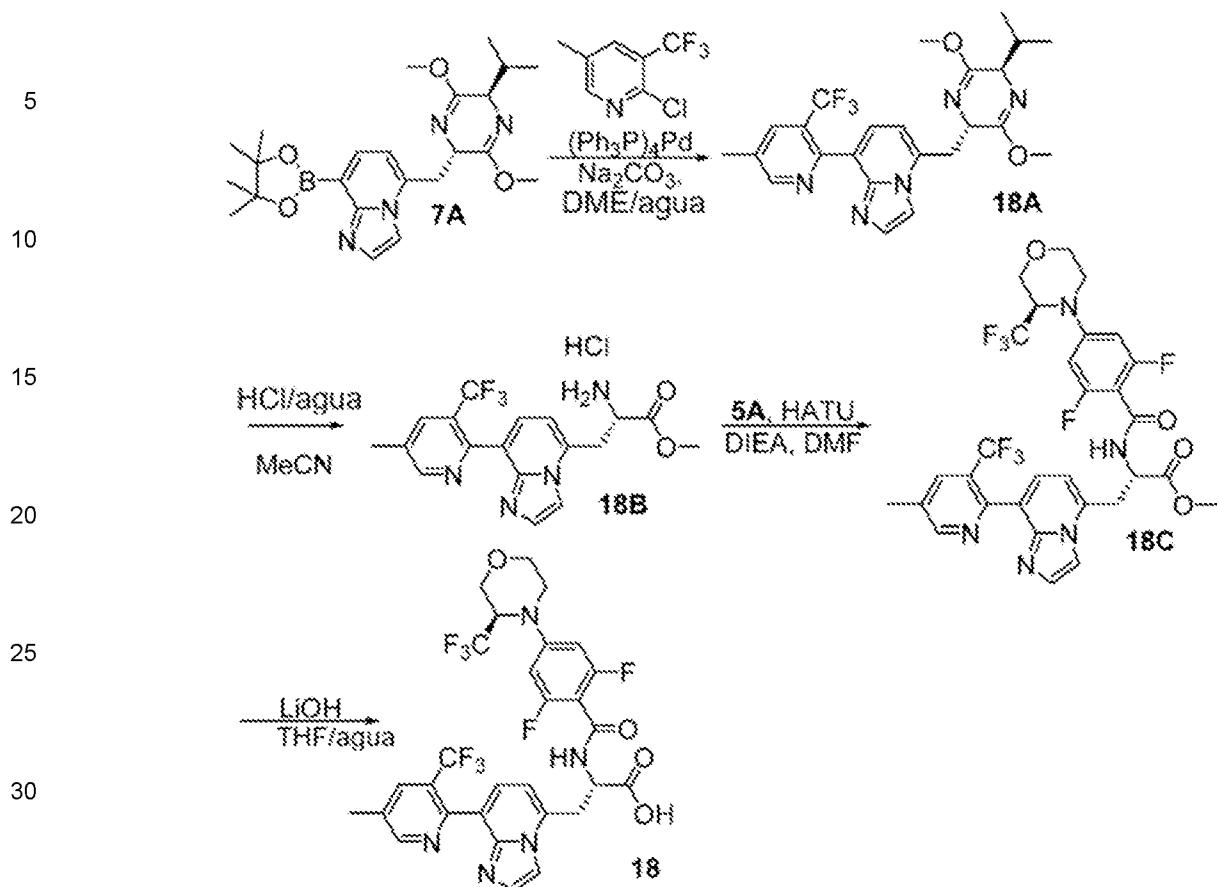
**[0352]** Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (17B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **17A**.



**[0353]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (17C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **5A** y **17B**.

**[0354]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (17): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **17C**. MS (m/z) 636,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,03 - 4,81 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 3H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,41 (s, 4H), 3,26 (s, 4H).

### Ejemplo 18



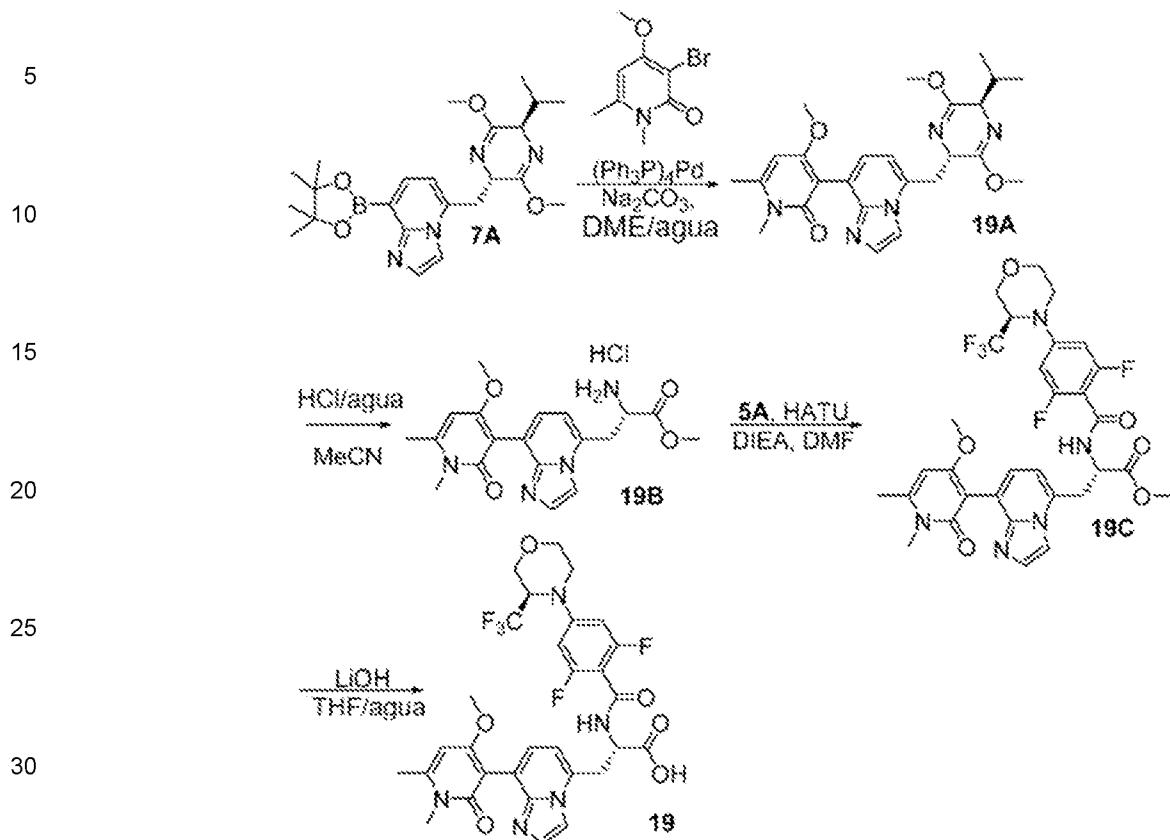
- 35 [0355] Síntesis de 5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (**18A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 2-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)piridina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.
- 40 [0356] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**18B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **18A**.
- 45 [0357] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**18C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **18B**.
- 50 [0358] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**18**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **18C**. MS (m/z) 658,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,74 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 16,1 Hz, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

55

60

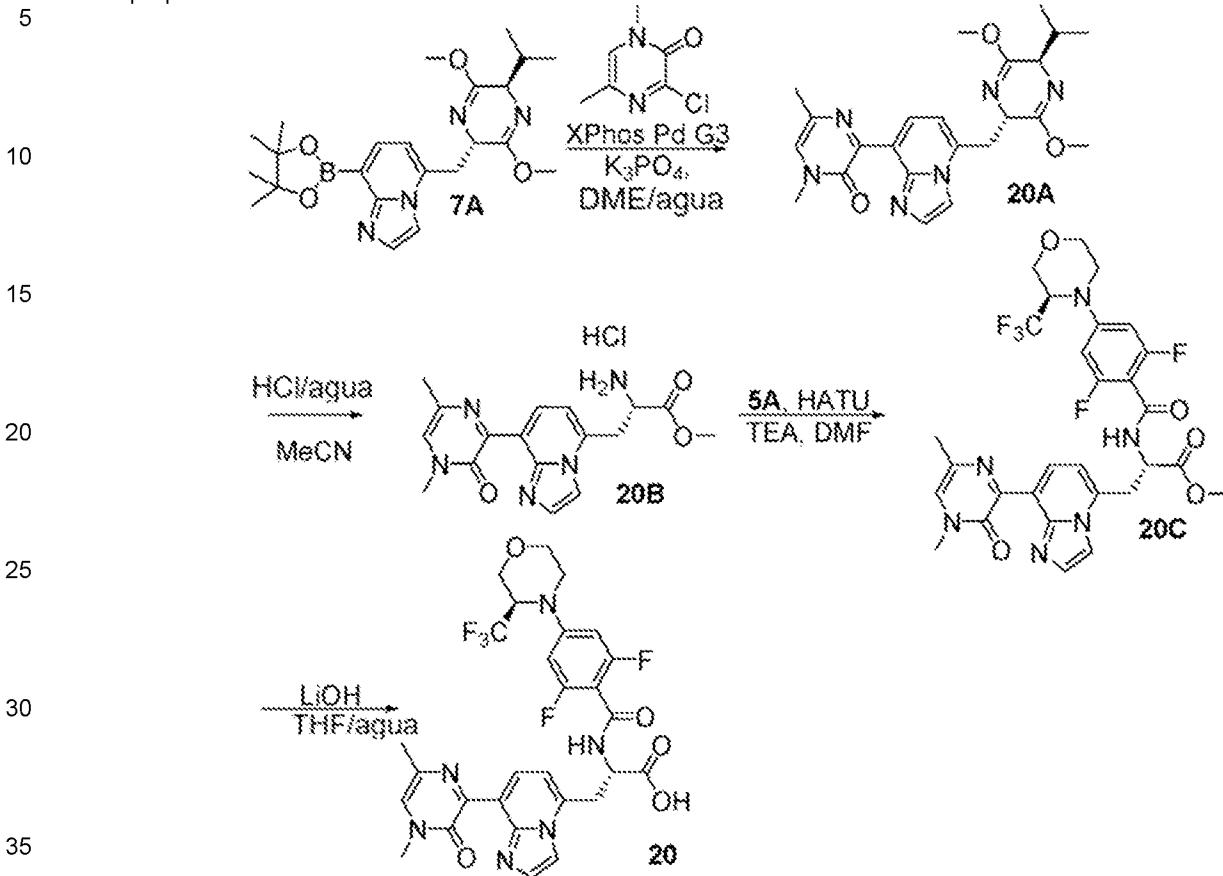
65

## Ejemplo 19



- 35 **[0359]** Síntesis de 3-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ona (19A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 3-bromo-4-methoxy-1,6-dimethylpiridin-2(1H)-ona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.
- 40 **[0360]** Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(4-methoxy-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (19B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **19A**.
- 45 **[0361]** Síntesis de metilo (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-methoxy-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato (19C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **5A** y **19B**.
- 50 **[0362]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-methoxy-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (19): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **19C**. MS (m/z) 650,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,87 (s, 1H), 13,19 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,96 (td, J = 17,0, 15,0, 7,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4 (3,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 5H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,23 (t, J = 12,4 Hz, 1H).
- 55 **Ejemplo 20**
- 60 **[0363]** Síntesis de 3-((2S,SR)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ona-1,5-dimethylpirazin-2(1H)-ona (20A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 3-cloro-1,5-dimethylpirazin-2(1H)-ona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.
- 65 **[0364]** Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (20B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **20A**.

[0365] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,6-dimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**20C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **208** y sustituyendo trietilamina por diisopropiletilamina.



[0366] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,6-dimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**20**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de 20 °C. MS (m/z) 621,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,28 - 9,20 (m, 1H), 8,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 15,4, 4,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,34 (m, 6H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H).

#### Ejemplo 21

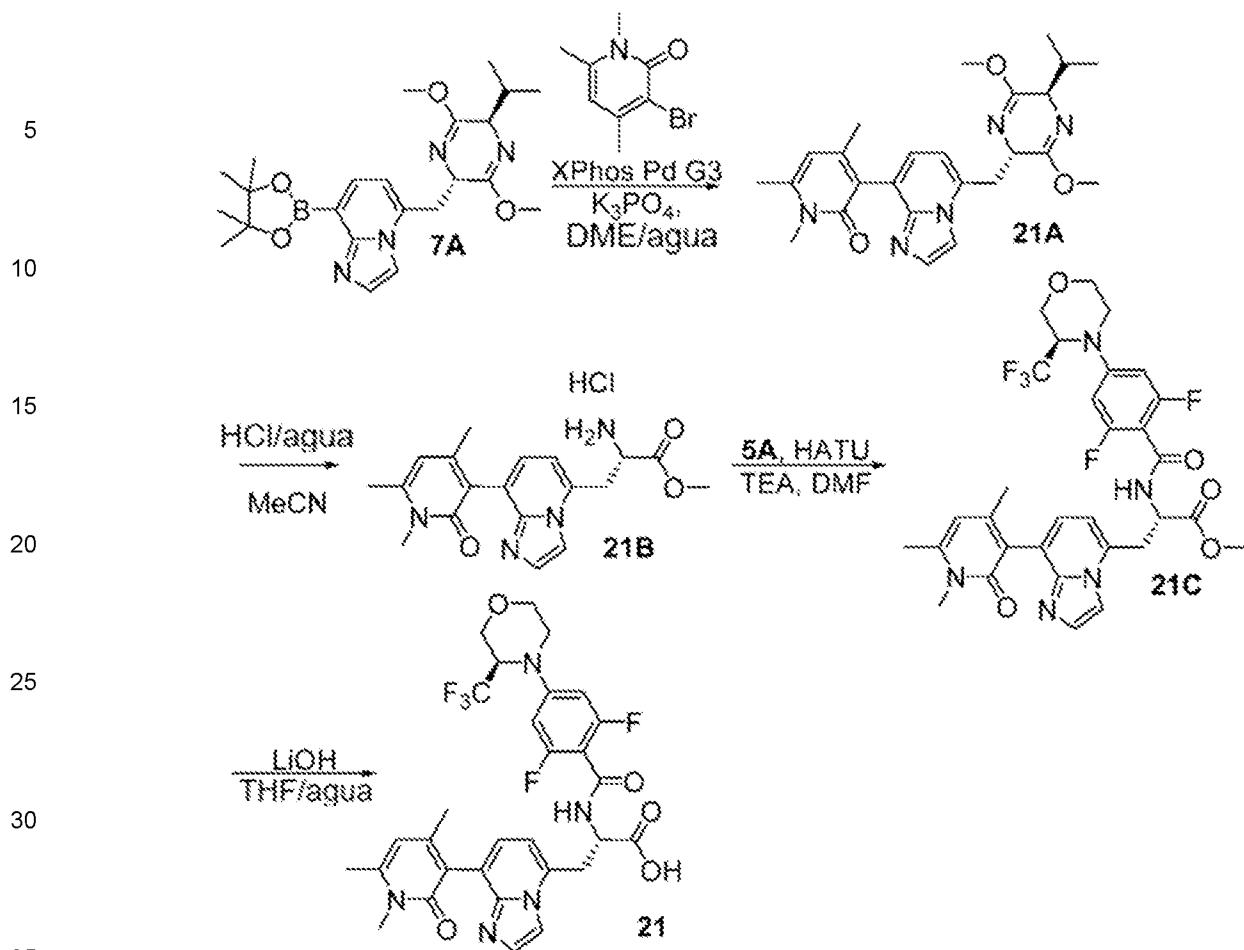
[0367] Síntesis de 3-(5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona (**21A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 3-bromo-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

50

55

60

65



**[0368]** Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**21B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **20B**.

40 **[0369]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**21C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **21B** y sustituyendo trietilamina por diisopropiletilamina. MS (*m/z*) 648,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,12 (dd, *J* = 16,3, 7,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 24,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 11,7, 6,7 Hz, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 3H), 3,65 - 3,44 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H).

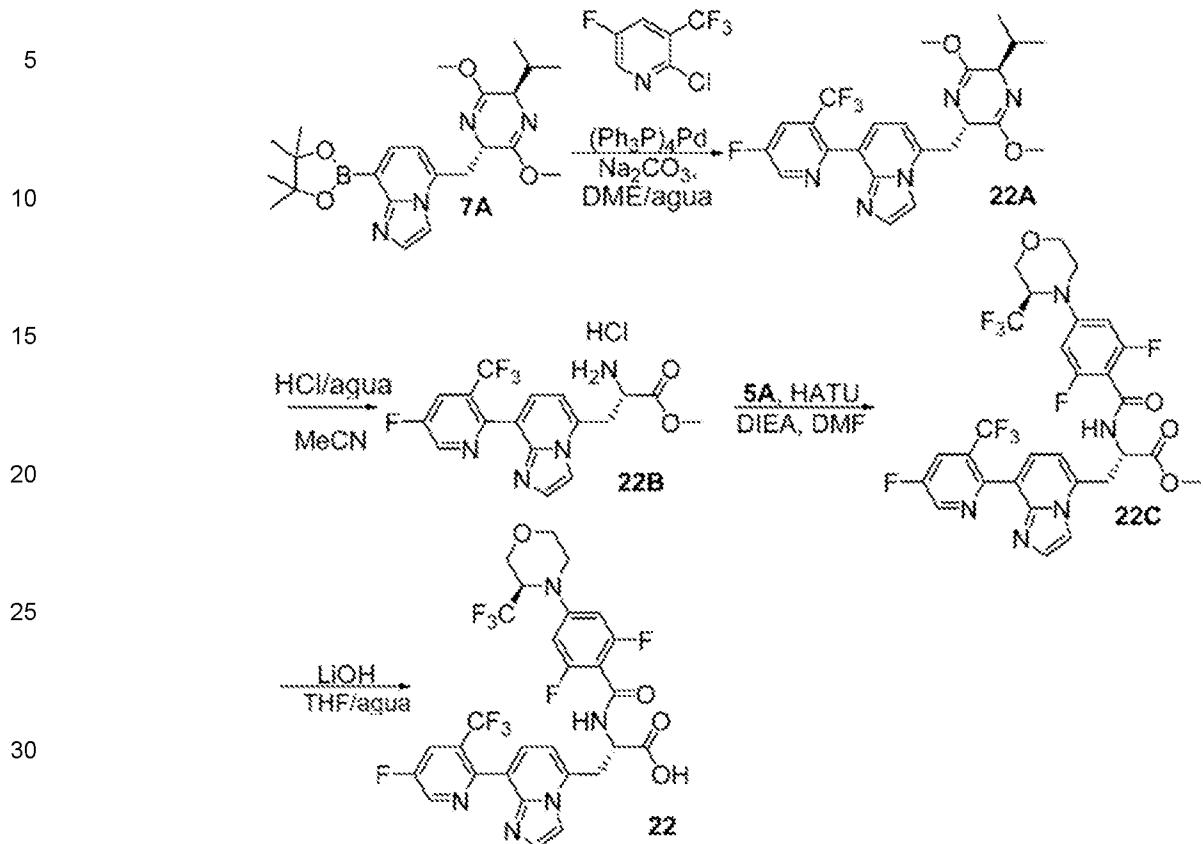
45 **[0370]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**21**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **21C**. MS (*m/z*) 634,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,02 - 8,93 (m, 1H), 8,61 - 8,49 (m, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,07 - 4,83 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,60 - 3,29 (m, 6H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 3H).

55

60

65

## Ejemplo 22



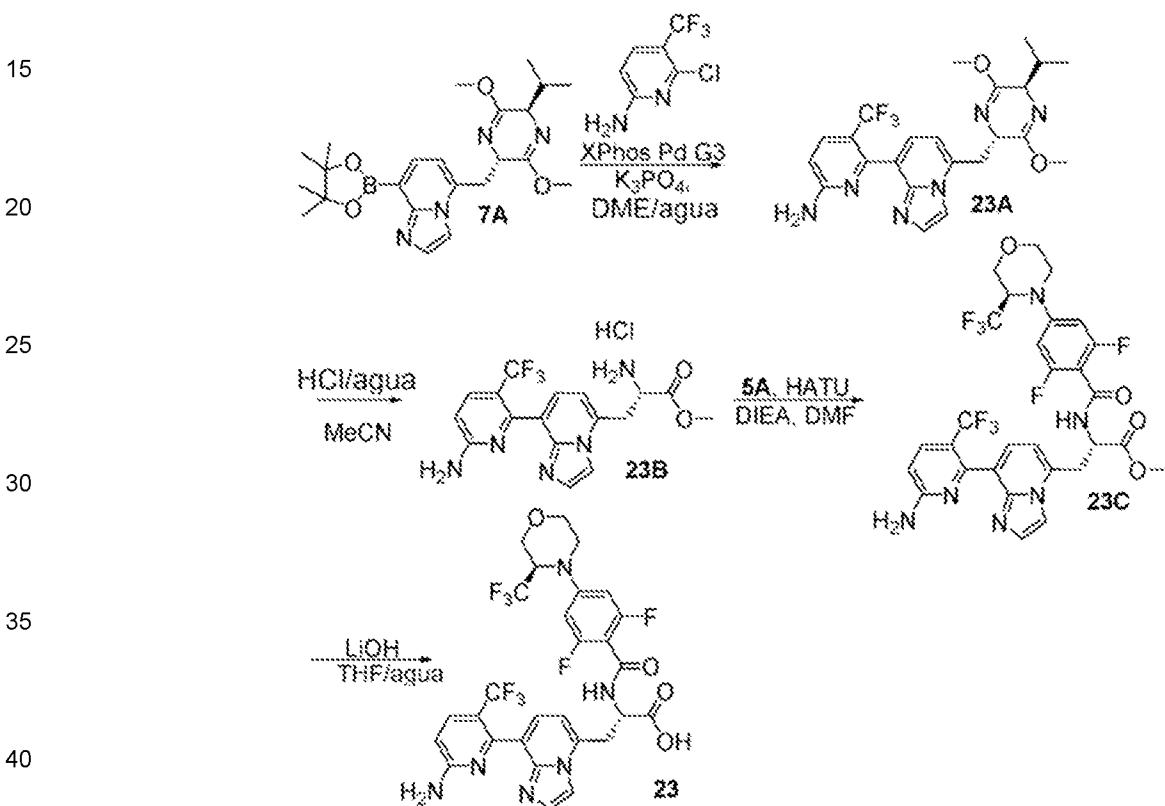
- 35 [0371] Síntesis de 8-(5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (22A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 2-cloro-5-fluoro-3-(trifluorometil)piridina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3 y carbonato de sodio acuoso 2M por fosfato de potasio 1M.
- 40 [0372] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (22B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **22A**.
- 45 [0373] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (22C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **22B**.
- 50 [0374] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (22): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **22C**. MS (m/z) 662,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,56 (q, *J* = 13,0, 11,0 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,22 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H).

## Ejemplo 23

- 60 [0375] Síntesis de 6-(5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-yl)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (23A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.
- 65 [0376] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (23B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **23A**.

[0377] Síntesis de (S)-3-(8-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (23C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 5B a partir de 5A y 23B.

5 [0378] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoico (23): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7 a partir de 23C. MS (m/z) 659,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,97 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 19,4, 10,3 Hz, 3H), 5,00 (ddd, J = 10,8, 8,2, 4,5 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 12,8 Hz, 1H).



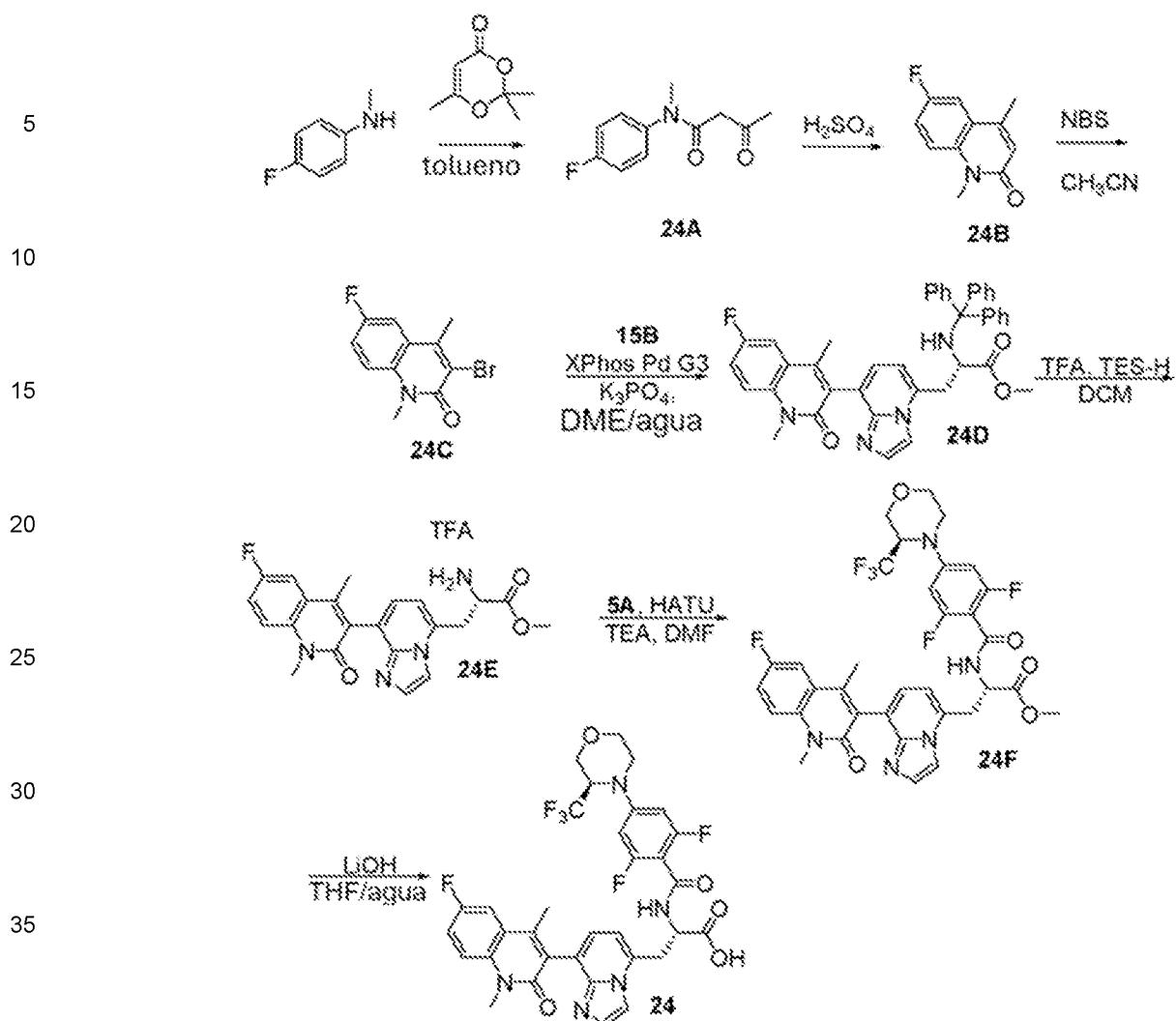
#### Ejemplo 24

45 [0379] Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-metil-3-oxobutanamida (24A): A una solución de 4-fluoro-N-metilanilina (0,500 g, 4,00 mmol) en tolueno (4,0 mL) a 110 °C en un vial abierto (para evaporar el subproducto de acetona) se añadió 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,568 g, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. Al finalizar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía flash utilizando EA en hexanos para proporcionar el producto (mezcla de forma ceto y enólica).

55

60

65



40 [0380] Síntesis de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (24B): Una mezcla de **24A** (0,250 g, 1,20 mmol) y  $H_2SO_4$  concentrado (5,53 g, 56,4 mmol) se calentó a 95 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró para proporcionar el producto que se utilizó sin purificación adicional.

45 [0381] Síntesis de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (24C): A un vial de microondas se le añadió **24B** (0,210 g, 1,10 mmol), NBS (0,489 g, 2,75 mmol) y  $CH_3CN$  (11 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título y se utilizó sin purificación adicional.

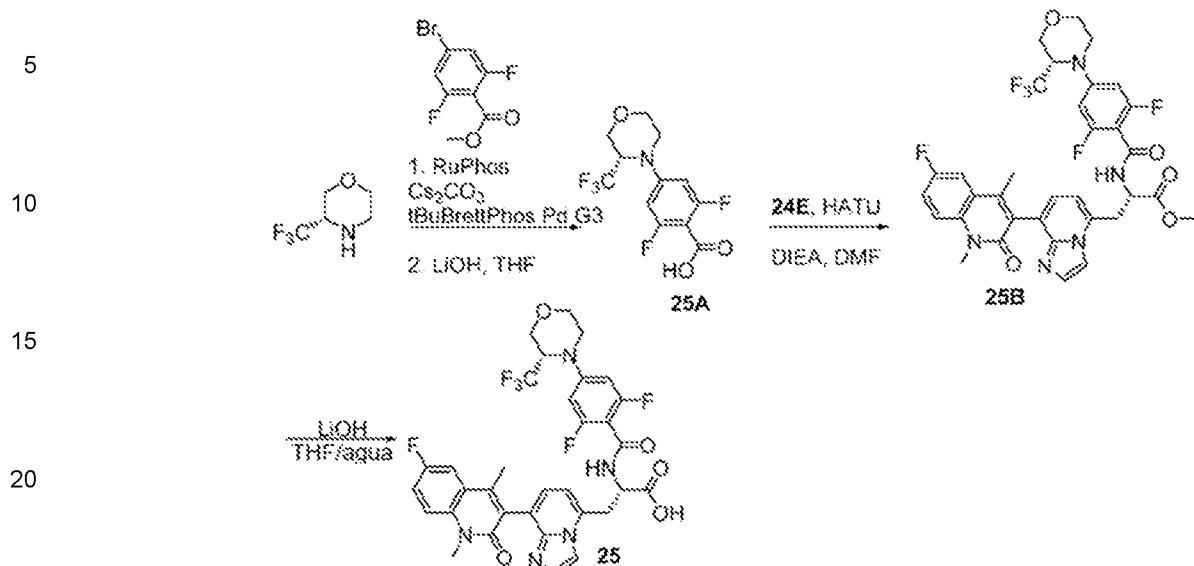
50 [0382] Síntesis de (S)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (24D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** comenzando con **15B** y **24C**.

55 [0383] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro quinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (24E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **24D**.

[0384] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (24F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **24E**.

60 [0385] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (24): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **24F**. MS (m/z) 688,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) o 9,00 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 8,61 (d,  $J$  = 27,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,45 (d,  $J$  = 43,0 Hz, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 2H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,16 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1H), 3,95 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 3,73 (d,  $J$  = 13,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (t,  $J$  = 12,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,24 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1H), 2,24 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 25

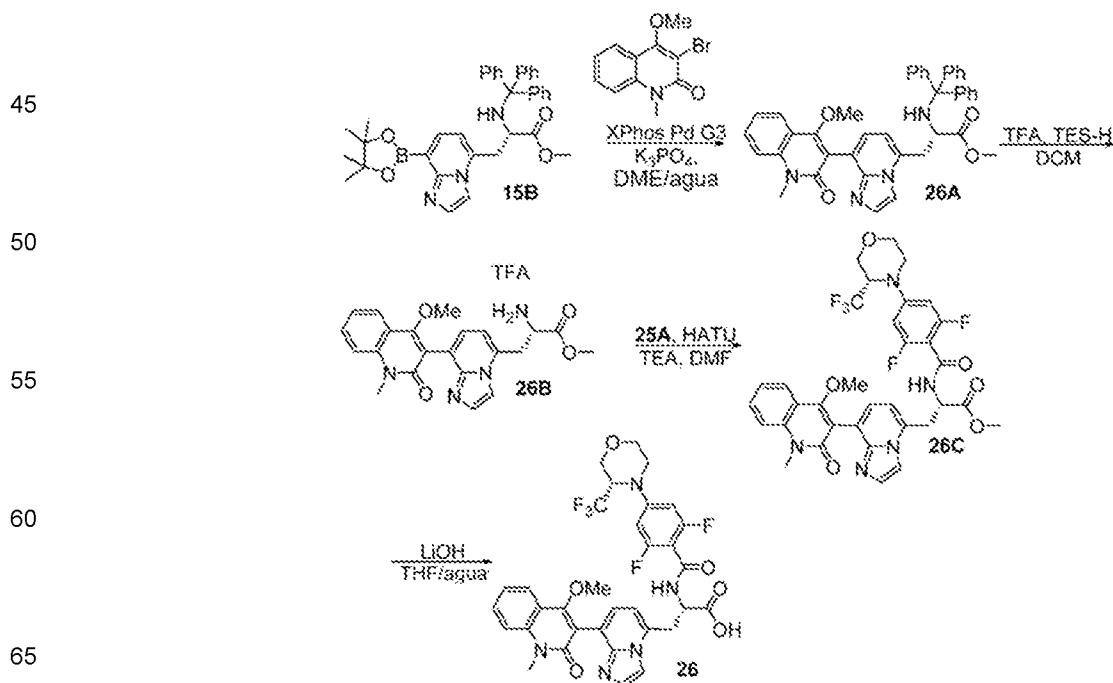


25 [0386] Síntesis del ácido (S)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoico (25A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de (S)-3-(trifluorometil)morfolina.

30 [0387] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (25B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **25A** y **24E**.

35 [0388] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (25): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **25B**. MS (m/z) 688,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,54 - 7,34 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 3,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 20,0 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H).

## 40 Ejemplo 26



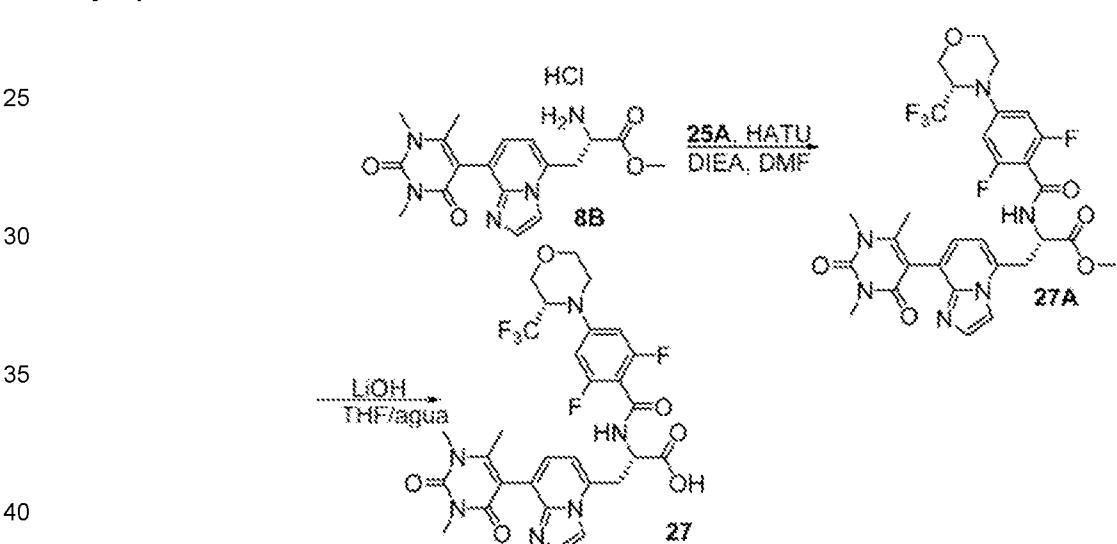
55 [0389] Síntesis de (S)-3-(8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**26A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** a partir de **15B** y 3-bromo-4-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona.

56 [0390] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**26B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **26A**.

57 [0391] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**26C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **25A** y **26B**.

58 [0392] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**26**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **26C**. MS (m/z) 686,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 - 7,88 (m, 2H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,31 (m, 2H), 6,76 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,04 (td, J = 9,3, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 16,2 Hz, OH), 3,73 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (td, J = 13,5, 12,0, 4,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 1H).

59 **Ejemplo 27**



65 [0393] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**27A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **25A** y **8B**.

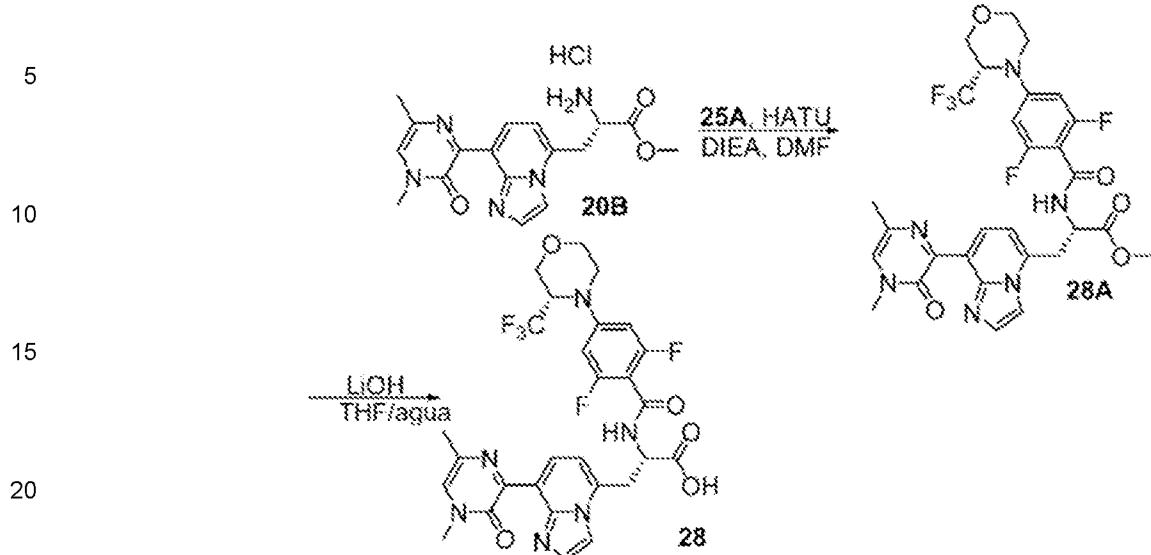
70 [0394] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**27**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **27A**. MS (m/z) 651,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,20 (s, 1H), 8,96 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 26,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 35,3, 7,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,47 (m, 6H), 3,46 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,40 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 4H), 2,13 - 1,98 (m, 3H).

75

80

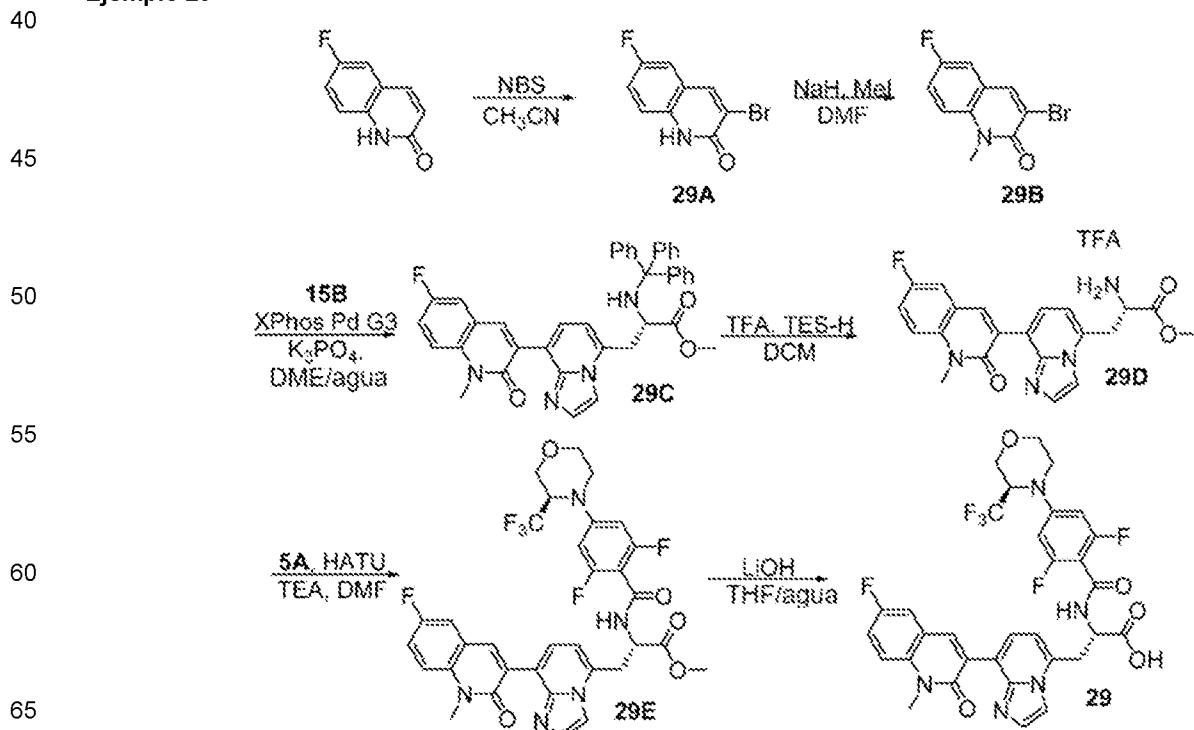
85

## Ejemplo 28



- 25 **[0395]** Síntesis de propanoato de (*S*)-2-(2,6-difluoro-4-((*S*)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,6-dimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)de metilo (**28A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **25A** y **20B**. MS (m/z) 635,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,14 - 5,02 (m, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,84-3,48 (m, 10H), 3,41 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).
- 30 **[0396]** Síntesis de ácido (*S*)-2-(2,6-difluoro-4-((*S*)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,6-dimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**28**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **28A**. MS (m/z) 621,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,79 (dd, *J* = 15,5, 4,7 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,66-3,45 (m, 5H), 3,41 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

## Ejemplo 29



[0397] Síntesis de 3-bromo-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona (**29A**): A un vial de microondas se le añadió 6-fluoroquinolin-2(1H)-ona (0,252 g, 1,55 mmol), NBS (0,562 g, 3,16 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (3,8 mL), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 90 min. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se concentró a presión reducida y el material se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH en DCM (0-25%) para proporcionar el compuesto del título.

5

[0398] Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-1-metilquinolin-2(1H)-ona (**29B**): A una solución de **29A** (0,418 g, 1,73 mmol) en DMF (17 mL) a 0 °C se añadió NaH (83,0 mg, 2,10 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de yodometano (0,270 g, 1,90 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se extinguió con NaOH acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando MeOH en DCM (0-25 %) para proporcionar el compuesto del título.

10

[0399] Síntesis de (S)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**29C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** comenzando con **15B** y **29B**.

15

[0400] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**29D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **29C**.

20

[0401] Síntesis de metilo (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato (**29E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **29D**.

25

[0402] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**29**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **29E**. MS (m/z) 674,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) o 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 21,6 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 3H), 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 4H), 3,21 (t, J = 15,5 Hz, 1H).

30

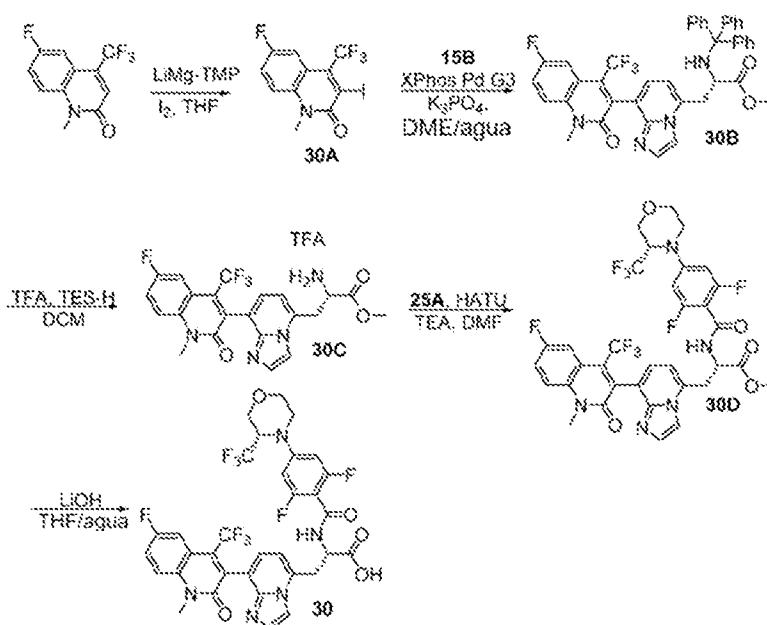
**Ejemplo 30**

[0403] Síntesis de 6-fluoro-3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (**30A**): A una solución agitada de 6-fluoro-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (417 mg, 1,7 mmol) en THF (1,3 mL) se añadió LiMg-TMP (3,06 mL, 1 M) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min, luego se añadió una solución de yodo (863 mg, 3,4 mmol) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, luego se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

40

[0404] Síntesis de (S)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-quinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**30B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** a partir de **15B** y **30A**.

45

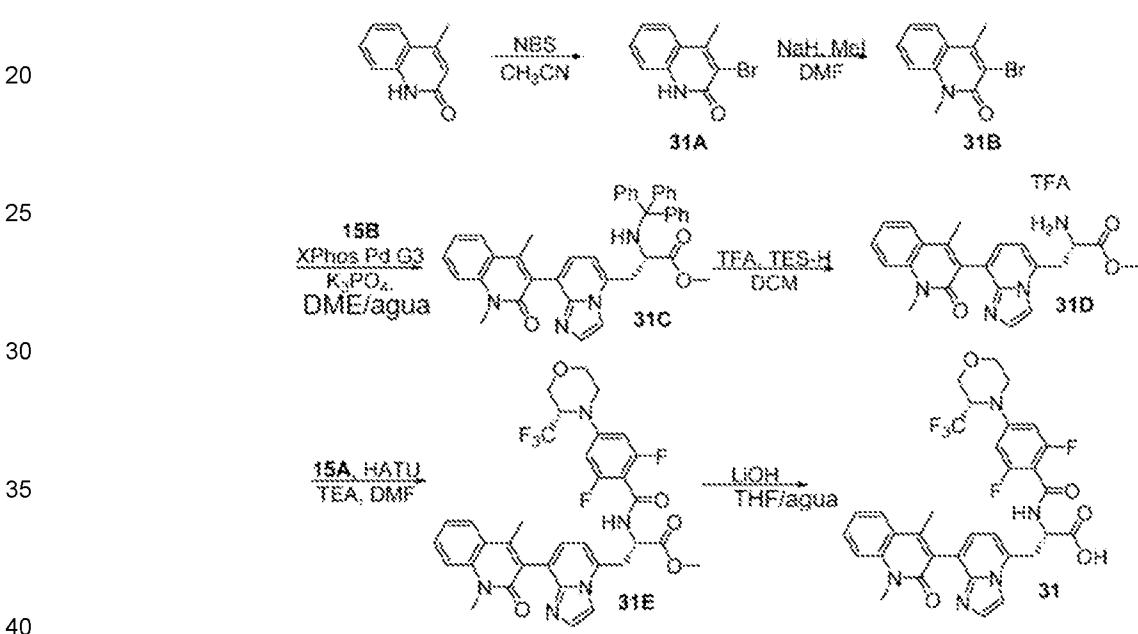


[0405] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**30C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **30B**.

5 [0406] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**30D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **25A** y **30C**.

10 [0407] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**30**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **30D**. MS (m/z) 742,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,14 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,54 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 4,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 3,49 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 31**



[0408] Síntesis de 3-bromo-4-metilquinolin-2(1H)-ona (**31A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **29A** comenzando con 4-metilquinolin-2(1H)-ona.

45 [0409] Síntesis de 3-bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (**31B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **29D** comenzando con **31A**.

50 [0410] Síntesis de (S)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**31C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** a partir de **15B** y **31B**.

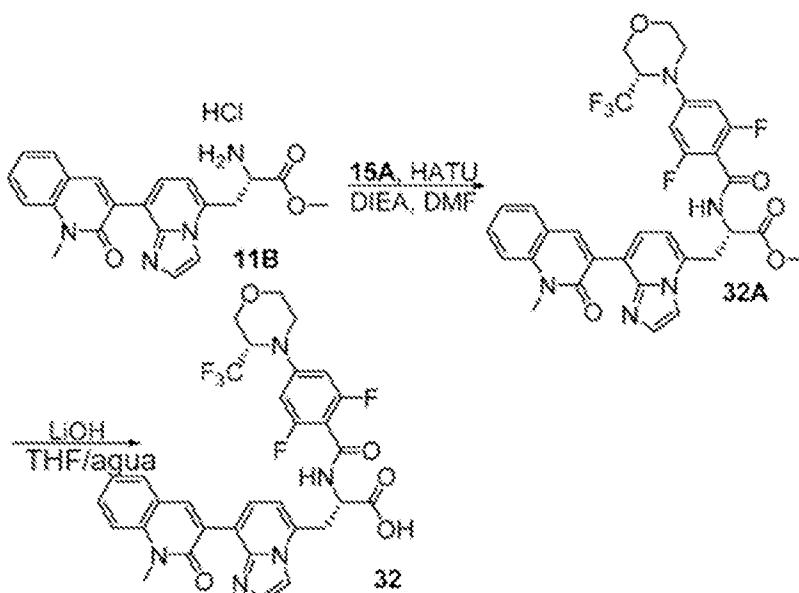
[0411] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato trifluoroacetato de metilo (**31D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** comenzando con **31C**.

55 [0412] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**31E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **15A** y **31D**.

60 [0413] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**31**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **30E**. MS (m/z) 670,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 9,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 26,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 4,91 (dt, *J* = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,50 (m, 7H), 3,42 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,23 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 32

5



15

10

20

25

30

35

**[0414]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (32A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **15A** y **11B**.

**[0415]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (32): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **32A**. MS (m/z) 655,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,21 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,76 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,99 (ddd, J = 13,1, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,70 (s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,41 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 12,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 33

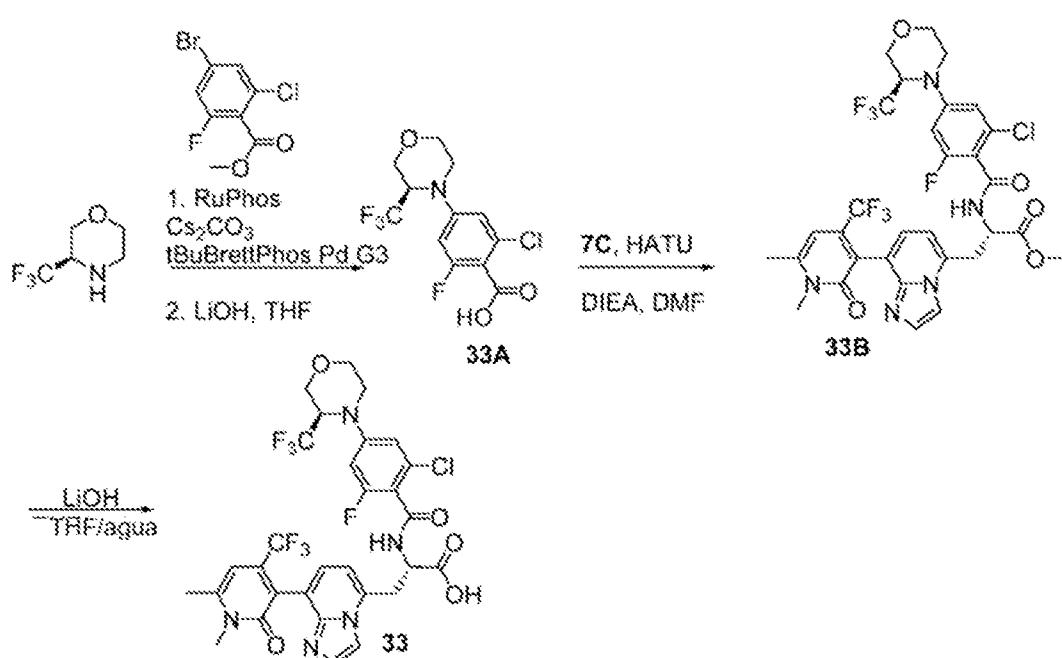
40

45

50

55

60



65

**[0416]** Síntesis del ácido (R)-2-cloro-6-fluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoico (33A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo.

[0417] Síntesis de (S)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (33B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 5B comenzando con 33A y 7C.

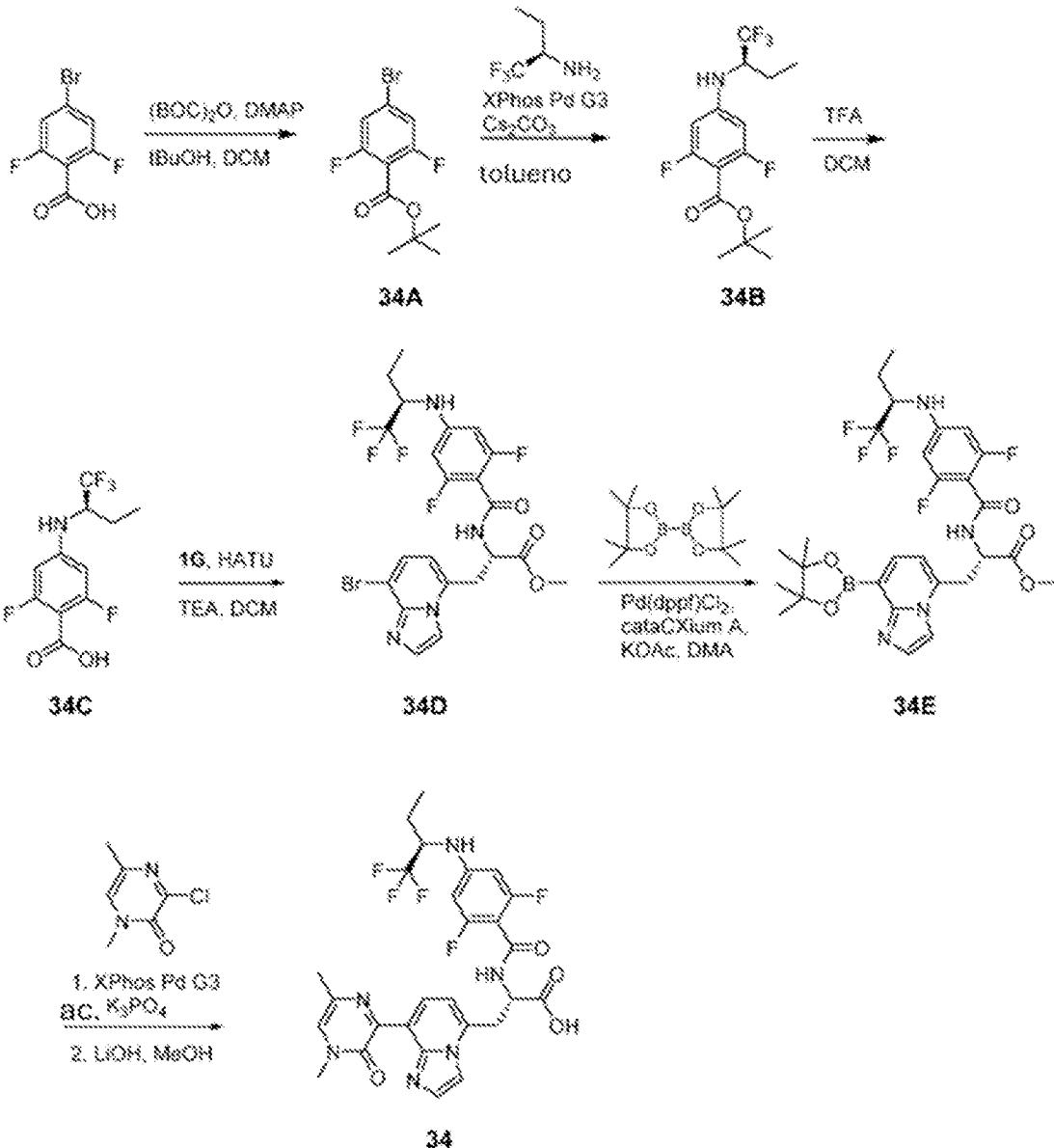
5

[0418] Síntesis de ácido (S)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (33): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7 a partir de 33B. MS (m/z) 704,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,19 (s, 1H), 9,11 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 8,63-8,53 (m, 1H), 8,39 - 8,26 (m, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 - 4,99 (m, 1H), 4,99 - 4,85 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,46 (m, 7H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,59 (s, 3H).

10

Ejemplo 34

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0419] Síntesis de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de *terc*-butílico (34A): A una solución agitada de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21,1 mmol) en diclorometano (50 mL) y alcohol *terc*-butílico (50 mL) se añadió dicarbonato de *terc*-butílico (9,2 g, 42,2 mol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,8 g, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar el material crudo. Este material se suspendió en hexanos, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto 34A. MS (m/z) 236,6. [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,69 - 7,56 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

5 [0420] Síntesis de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de *terc*-butilo (**34B**): A una suspensión agitada de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de *terc*-butilo (**34A**) (250 mg, 0,55 mmol), (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amino (85 mg, 0,67 mmol) y carbonato de cesio (904 mg, 2,8 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió XPhos Pd G3 (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y luego se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto **34B**. MS (m/z) 284,1 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

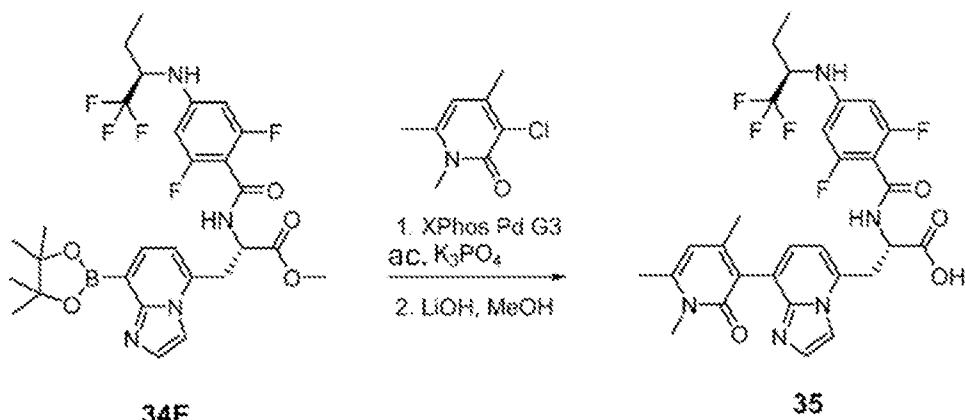
10 15 [0421] Síntesis de ácido (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoico (**34C**): A una solución agitada de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de *terc*-butilo (**34B**) (188 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el material crudo. Este material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **34C**. MS (m/z) 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 25 [0422] Síntesis de (S)-3-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (**34D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **4A** comenzando con **34C** y **1G**.

30 35 [0423] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**34E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5C** comenzando con **34D**.

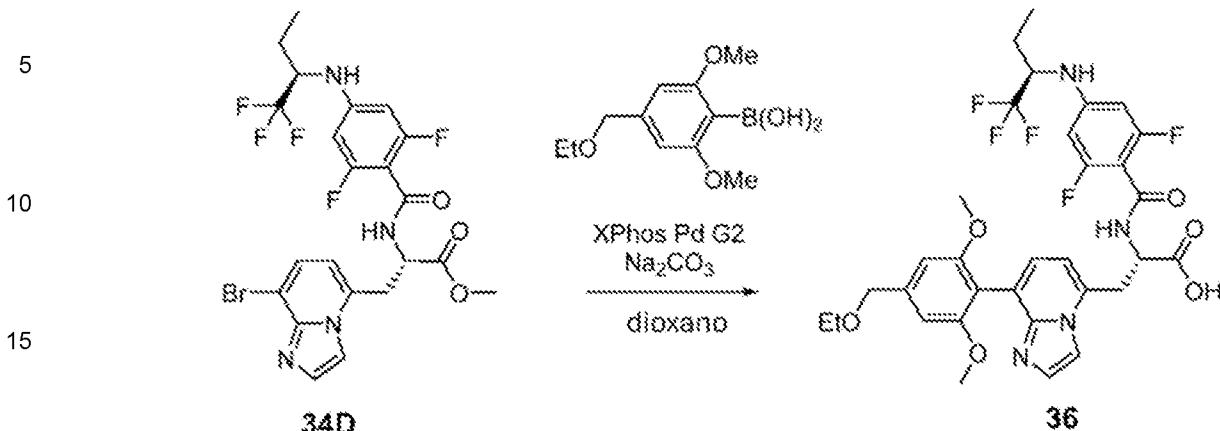
40 45 [0424] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,6-dimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**34**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5** a partir de 3-cloro-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona y **34E**. MS (m/z) 539,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,16 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 2,41 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,73 (td, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

### Ejemplo 35



50 55 [0425] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**35**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5** a partir de 3-cloro-1,4,6-trimethylpiridin-2(1H)-ona y **34E**. MS (m/z) 606,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,15 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 24,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

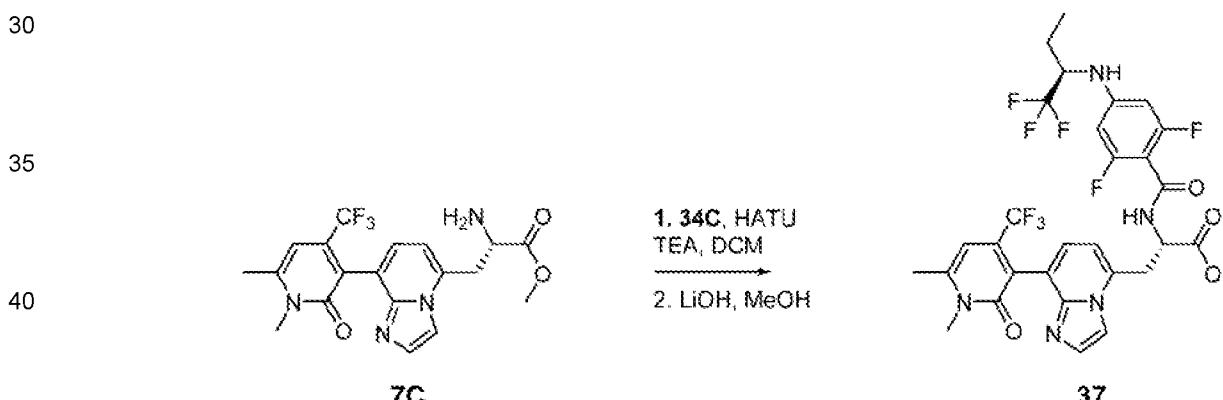
## Ejemplo 36



20 [0426] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (36): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 a partir de 34D. MS (m/z) 665,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,18 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 15,8, 4,5 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 5H), 3,62 - 3,55 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

25

## Ejemplo 37



45 [0427] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimethyl-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (37): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7 a partir de 34C. MS (m/z) 665,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,18 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 15,8, 4,5 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 5H), 3,62 - 3,55 (m, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H),

55

60

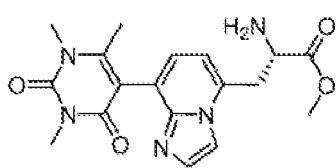
65

## Ejemplo 38

5

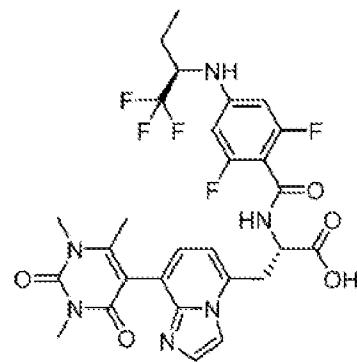
10

15



8B

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH



38

20 **[0428]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**38**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **8** a partir de **34C**. MS (m/z) 623,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,16 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 27,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 41,5, 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 5,04 - 4,82 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,73 (td, *J* = 15,8, 4,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,75 (dd, *J* = 10,6, 7,3 Hz, OH), 1,61 - 1,40 (m, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

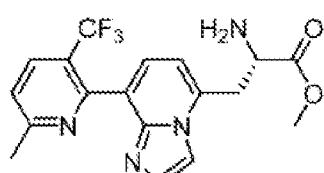
25

## Ejemplo 39

30

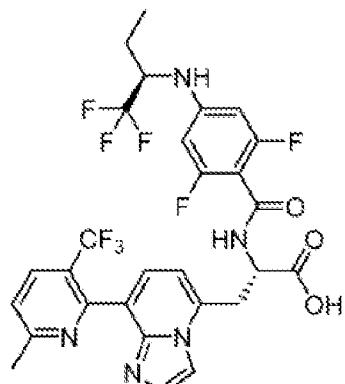
35

40



10B

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH



39

45

50

55

**[0429]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**39**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **10** a partir de **34C**. MS (m/z) 630,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,38 - 12,92 (m, 1H), 8,82 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,69 - 8,49 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 5,06 - 4,94 (m, 1H), 4,30 (tqd, *J* = 10,9, 7,6, 7,1, 3,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,77 (dqd, *J* = 14,6, 7,3, 3,1 Hz, 1H), 1,52 (ddq, *J* = 14,3, 10,4, 7,2 Hz, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 40

60

65

**[0430]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**40**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11** a partir de **34C**. MS (m/z) 627,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 8,85 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,7, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,38 (m, 2H), 4,97 (ddd, *J* = 10,7, 8,2, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,58 (dd, *J* = 15,6, 10,4 Hz, 1H), 1,75 (ddq, *J* = 14,9, 7,5, 4,2 Hz, 1H), 1,51 (ddq, *J* = 14,3, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5

10

15

**Ejemplo 41**

20

25

30

**[0431]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**41**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **12** a partir de **34C**. MS (m/z) 666,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,17 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,31 (s, 3,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 13,8, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 1,53 (ddd, J = 17,6, 14,1, 7,3 Hz, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 42**

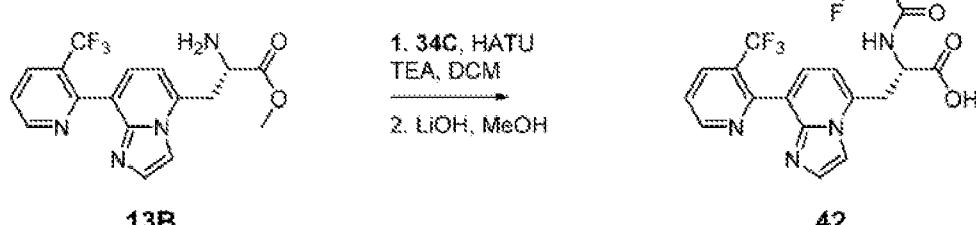
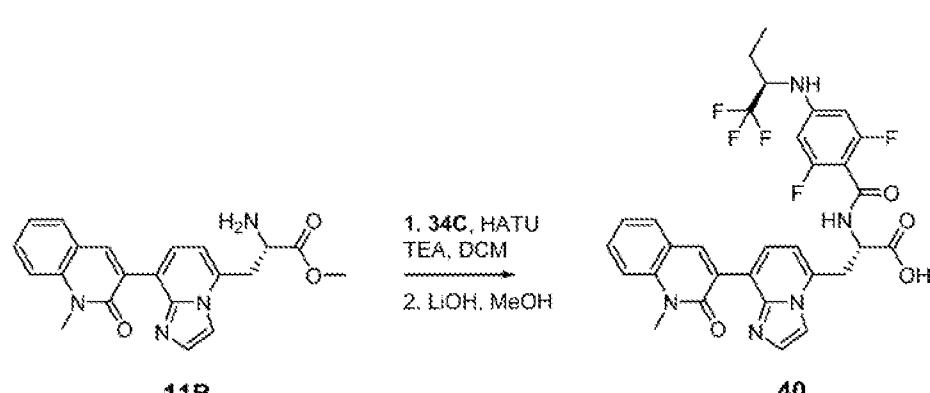
**[0432]** (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**42**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **13** a partir de **34C**. MS (m/z) 616,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,05 - 8,98 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,03 (ddd, J = 10,9, 8,2, 4,6 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 15,5, 4,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 15,5, 10,7 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 14,6, 7,2, 3,1 Hz, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,1 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

50

55

60

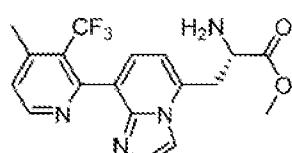
65

**Ejemplo 43**

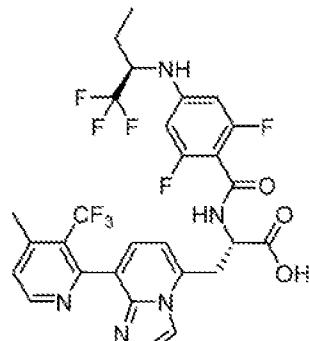
5

10

15

**14B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**43**

**[0433]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(4-methyl-3-(trifluorometil)piridin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**43**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14** a partir de **34C**. MS (m/z) 630,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 8,86 - 8,77 (m, 2H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,00 (td, J = 9,3, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83- 3,69 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 15,5, 10,7 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,76 (ddq, J = 11,5, 7,4, 4,2, 3,8 Hz, 1H), 1,52 (ddt, J = 17,7, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

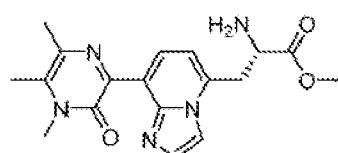
25

**Ejemplo 44**

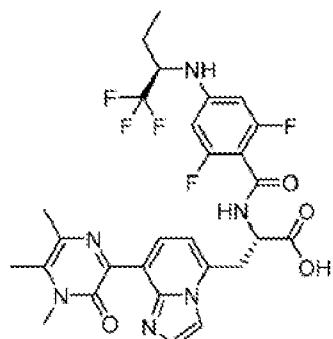
30

35

40

**15D**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**44**

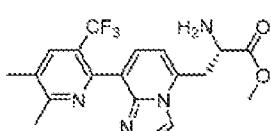
**[0434]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**44**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15** a partir de **34C**. MS (m/z) 607,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,47 (s, 1H), 13,17 (s, 1H), 9,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 15,4, 4,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 15,5, 10,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, OH), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 45**

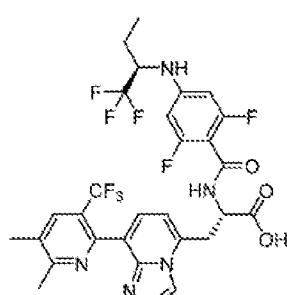
55

60

65

**16E**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**45**

5 [0435] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((*(R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(5,6-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**45**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **16** a partir de **34C**. MS (m/z) 644,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,80 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 4,98 (ddd, *J* = 10,8, 8,1, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 9,6, 8,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 15,6, 4,6 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,74 (dt, *J* = 14,6, 7,4, 3,2 Hz, 1H), 1,50 (ddt, *J* = 17,8, 14,5, 7,3 Hz, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## 10 Ejemplo 46

10

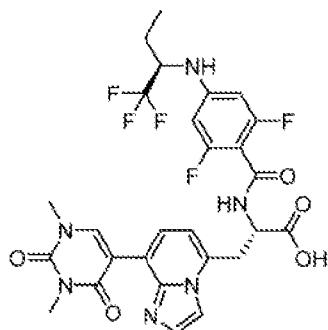
15

20

25

**17B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**46**

30 [0436] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((*(R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**46**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **17** a partir de **34C**. MS (m/z) 608,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,82 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,48 - 6,34 (m, 2H), 4,93 (ddt, *J* = 12,6, 6,5, 3,3 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 15,7, 4,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,75 (ddd, *J* = 13,8, 7,2, 3,3 Hz, 1H), 1,50 (ddt, *J* = 17,7, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## 35 Ejemplo 47

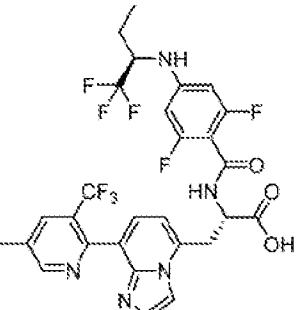
35

40

45

**18B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**47**

50 [0437] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((*(R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**47**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **18** a partir de **34C**. MS (m/z) 630,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,15 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (ddd, *J* = 13,7, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 1,52 (ddd, *J* = 14,0, 10,5, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

60

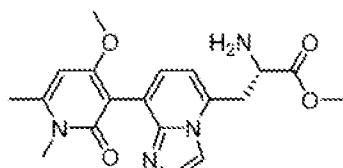
65

## Ejemplo 48

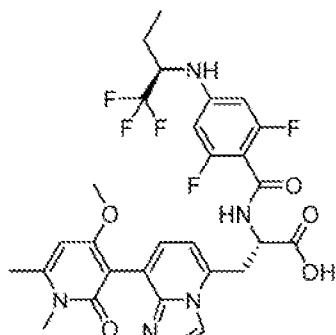
5

10

15

**19B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**48**

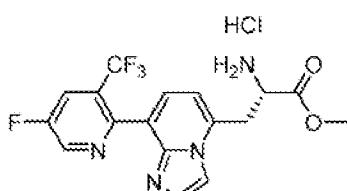
20 **[0438]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**48**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **19** a partir de **34C**. MS (m/z) 622,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,85 (s, 1H), 13,14 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,57 - 6,33 (m, 3H), 4,93 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,56 (dd, *J* = 15,9, 10,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,62 - 1,43 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

25

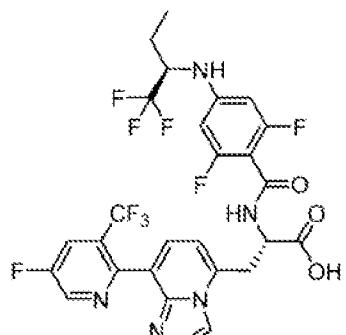
## Ejemplo 49

30

35

**22B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**49**

40

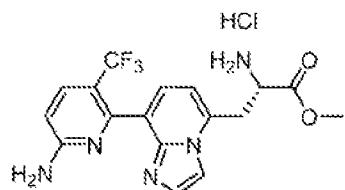
45

**[0439]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**49**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **22** a partir de **34C**. MS (m/z) 634,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,15 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,74 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,52 (ddd, *J* = 13,6, 10,3, 7,0 Hz, 1H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

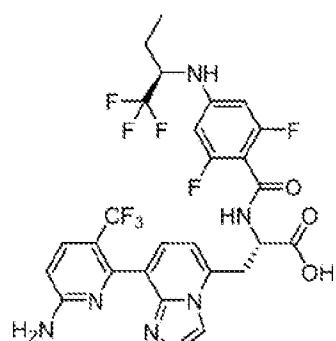
## Ejemplo 50

55

60

**23B**

1. **34C**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, MeOH

**50**

65

5 [0440] Ácido (S)-3-(8-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoico (**50**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **23** a partir de **34C**. MS (m/z) 630,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,81 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73-6,63 (m, 1H), 6,41 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,29 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 15,5, 4,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 15,5, 10,7 Hz, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,0, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,50 (ddt, J = 17,6, 14,3, 7,2 Hz, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

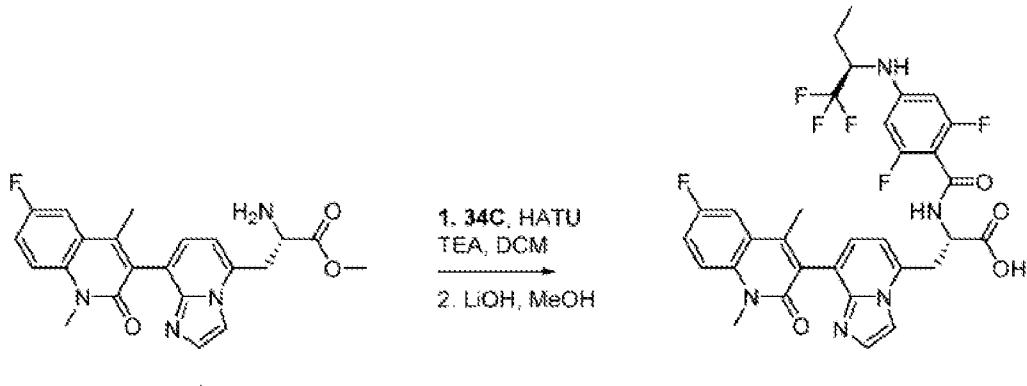
## 10 Ejemplo 51

10

15

20

25



24E

51

30

30 [0441] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**51**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **24** a partir de **34C**. MS (m/z) 660,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 27,0 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,06 - 4,94 (m, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

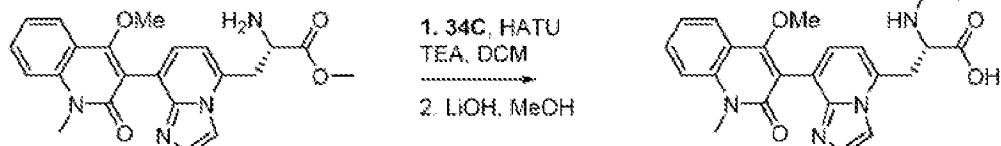
## 35 Ejemplo 52

35

40

45

50



26B

52

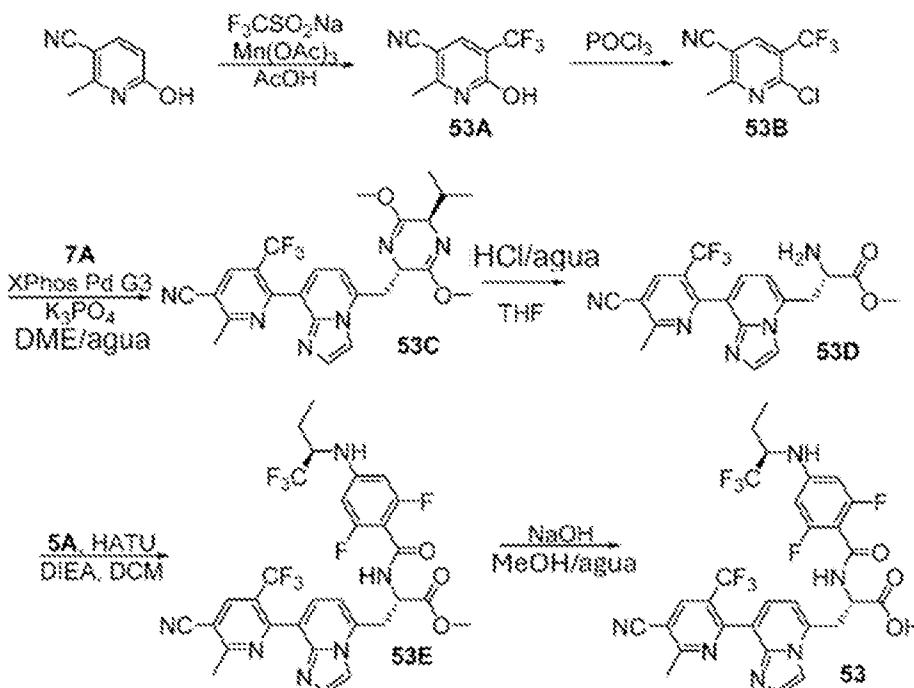
55 [0442] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**52**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **26** a partir de **34C**. MS (m/z) 658,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,19 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 - 7,88 (m, 2H), 7,80 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,07 - 4,94 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## 55 Ejemplo 53

60

60 [0443] Síntesis de 6-hidroxi-2-metil-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (**53A**): A una suspensión de 6-hidroxi-2-metilnicotinonitrilo (500 mg, 3,7 mmol) y triflinato de sodio (1,75 g, 11 mmol) en ácido acético glacial (70 mL) se añadió acetato de Mn(III) hidrato (3,00 g, 11 mmol) en porciones, y la reacción se agitó en un recipiente abierto durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente 1-10% MeOH/DCM) para producir **53A**.

5 [0444] Síntesis de 6-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (**53B**): Una suspensión de **53A** (425 mg, 2,1 mmol) en tricloruro de fosfoilo (3,2 g, 21 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se concentró y se añadió bicarbonato de sodio saturado hasta alcanzar un pH de ~6. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-100 % EtOAc/hexanos) para producir **53B**.



35 [0445] Síntesis de 6-(5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-2-metil-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (**53C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7B** comenzando con **7A** y **53B** y sustituyendo 1,2-dimetoxietano por dioxano.

40 [0446] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**53D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** a partir de **53C**.

45 [0447] Síntesis de (S)-3-(8-(5-ciano-6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (**53E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **5A** y **53D**.

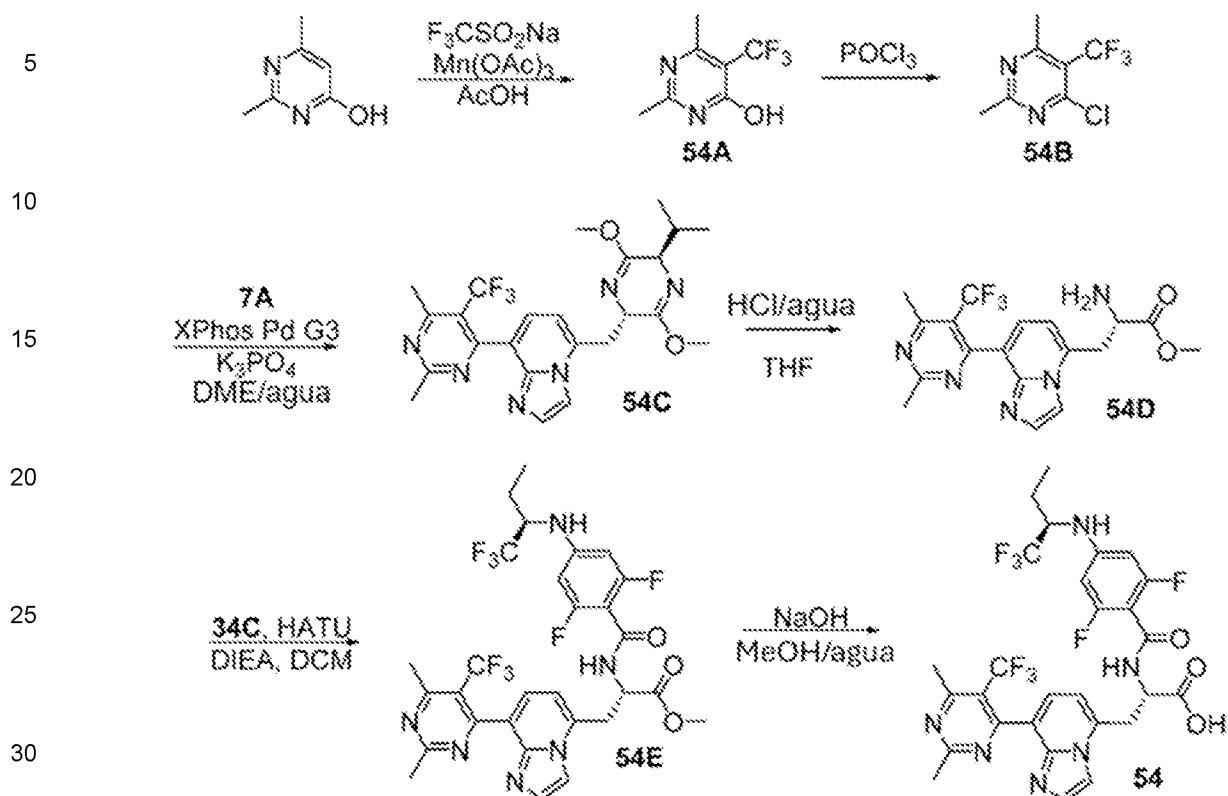
50 [0448] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(5-ciano-6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoico (**53**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **53E**. MS (m/z) 655,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,04 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 15,7, 4,6 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 15,6, 10,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,84-1,66 (m, 1H), 1,60-1,38 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

55

60

65

## Ejemplo 54



35 [0449] Síntesis de 2,6-dimetil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (**54A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53A** comenzando con 2,6-dimetilpirimidin-4-ol.

40 [0450] Síntesis de 4-cloro-2,6-dimetil-5-(trifluorometil)pirimidina (**54B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53A** comenzando con **54A**.

45 [0451] Síntesis de 8-(2,6-dimetil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)-5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (**54C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** a partir de **7A** y **54B**.

50 [0452] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dimethyl-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoato de metilo (**54D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53D** a partir de **54C**.

55 [0453] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(2,6-dimethyl-5-(trifluorometil)pirimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoato de metilo (**54E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **34C** y **54D**.

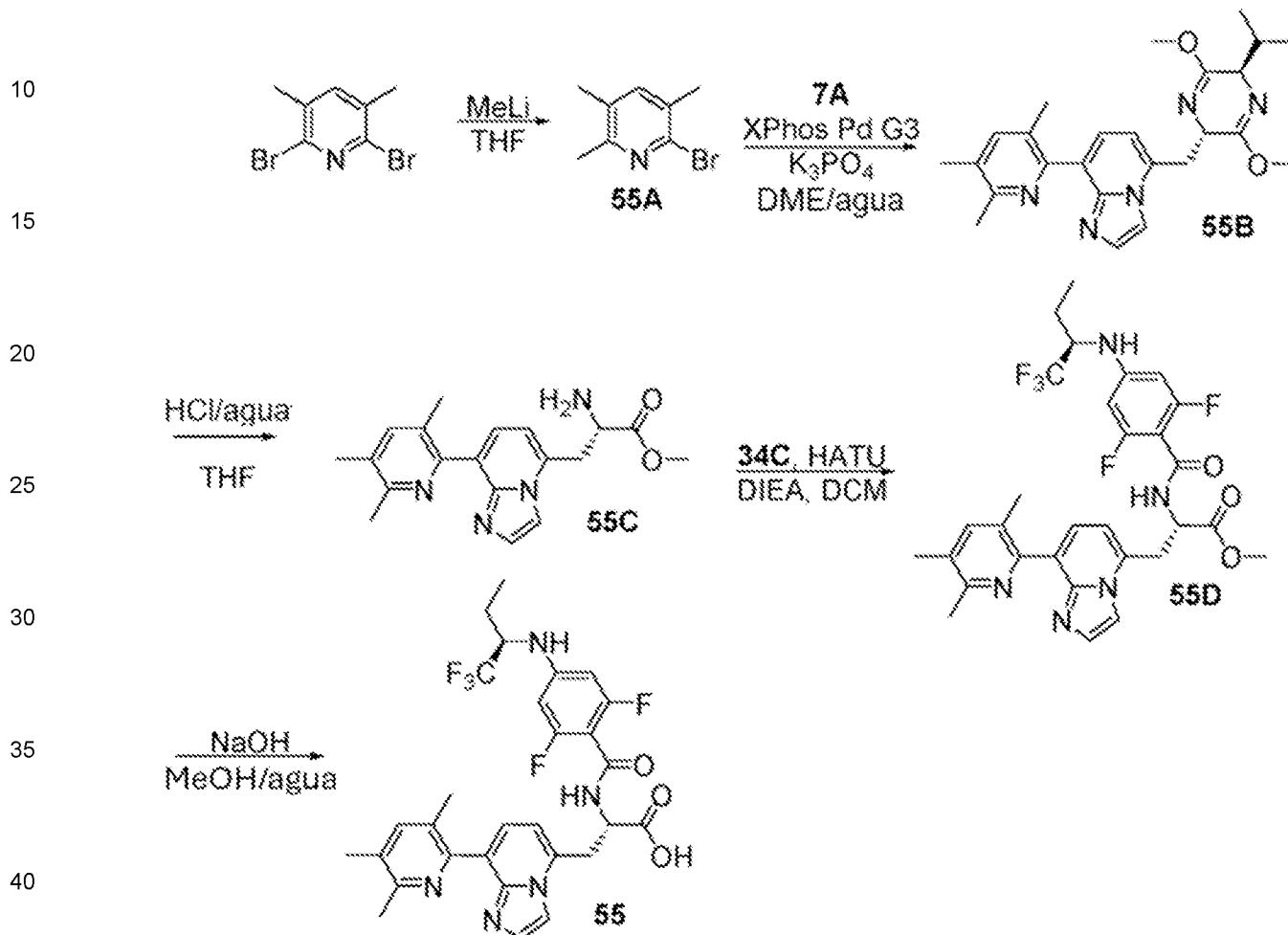
[0454] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**54**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53** a partir de **54E**. MS (m/z) 645,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,80 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,96 (ddt, *J* = 9,7, 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 15,5, 4,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 15,5 (q, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,75 (dqd, *J* = 14,6, 7,3, 3,1 Hz, 1H), 1,50 (ddt, *J* = 17,7, 14,4, 7,2 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## 60 Ejemplo 55

65 [0455] Síntesis de 2-bromo-3,5,6-trimetilpiridina (**55A**): A una solución de 2,6-dibromo-3,5-dimetilpiridina (300 mg, 1,13 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C se añadió metil-litio en éter dietílico (1,6 M, 0,85 mL, 1,36 mmol) gota a gota, después se dejó agitar la reacción a esta temperatura durante 1 h, después se calentó a TA y se agitó durante 16 horas adicionales. Se extinguíó mediante la adición de cloruro de amonio saturado en agua y se extrajo tres veces con DCM. Los compuestos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídro, se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-30 % EA/hexanos) para producir **55A**.

5 [0456] Síntesis de 5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (**55B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** comenzando con **7A** y **55A**.

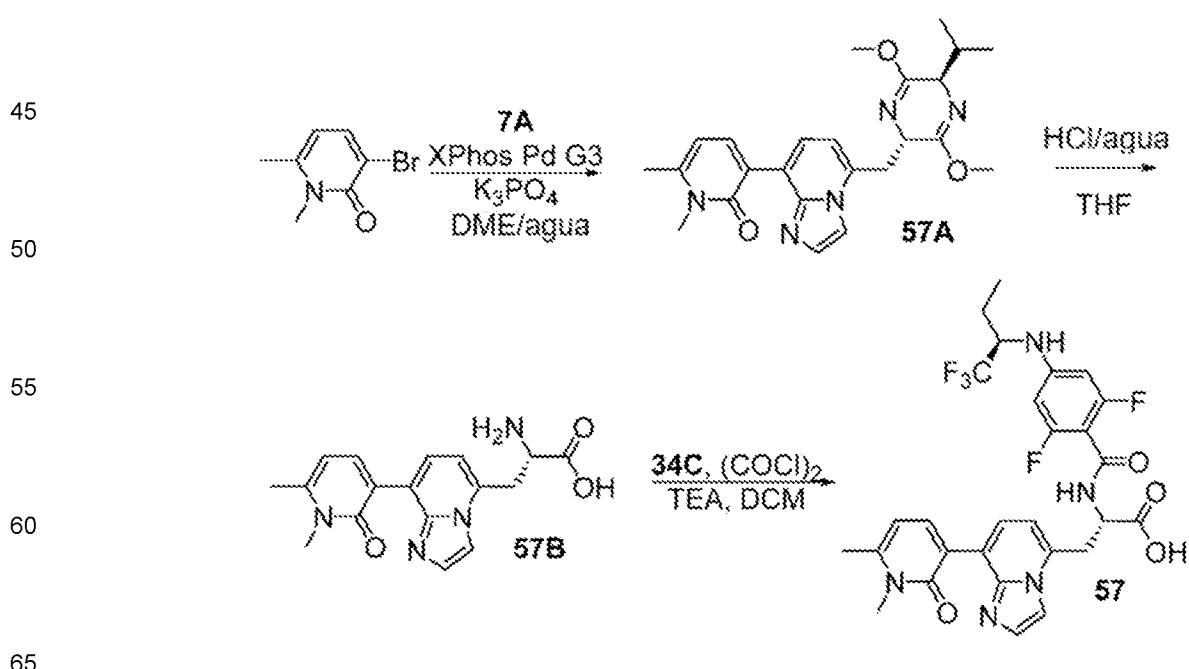
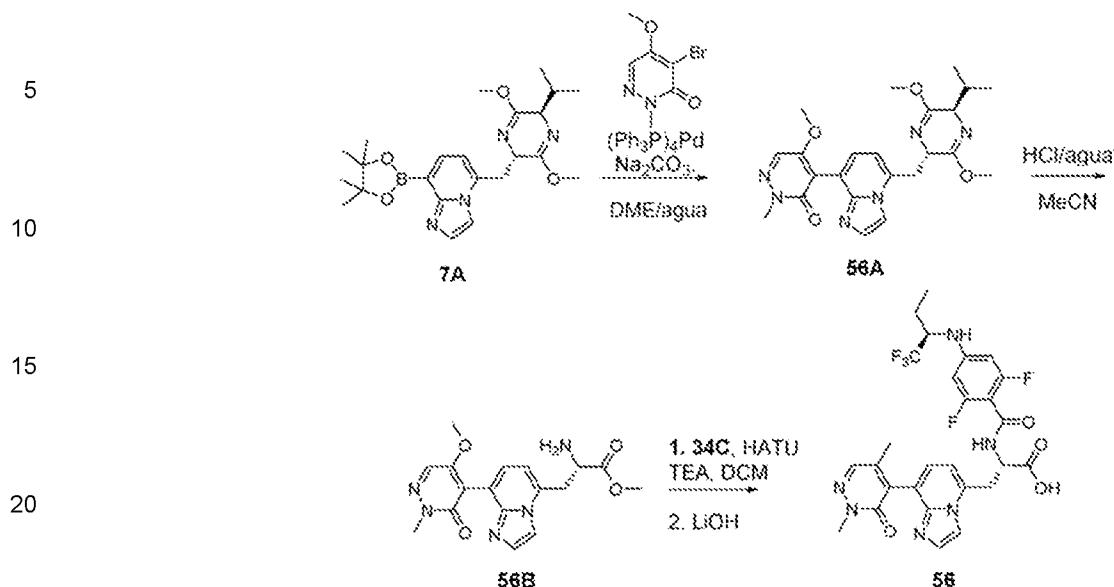


45 [0457] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**55C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53D** a partir de **55B**.

50 [0458] Síntesis de metilo (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato (**55D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** comenzando con **34C** y **55C**.

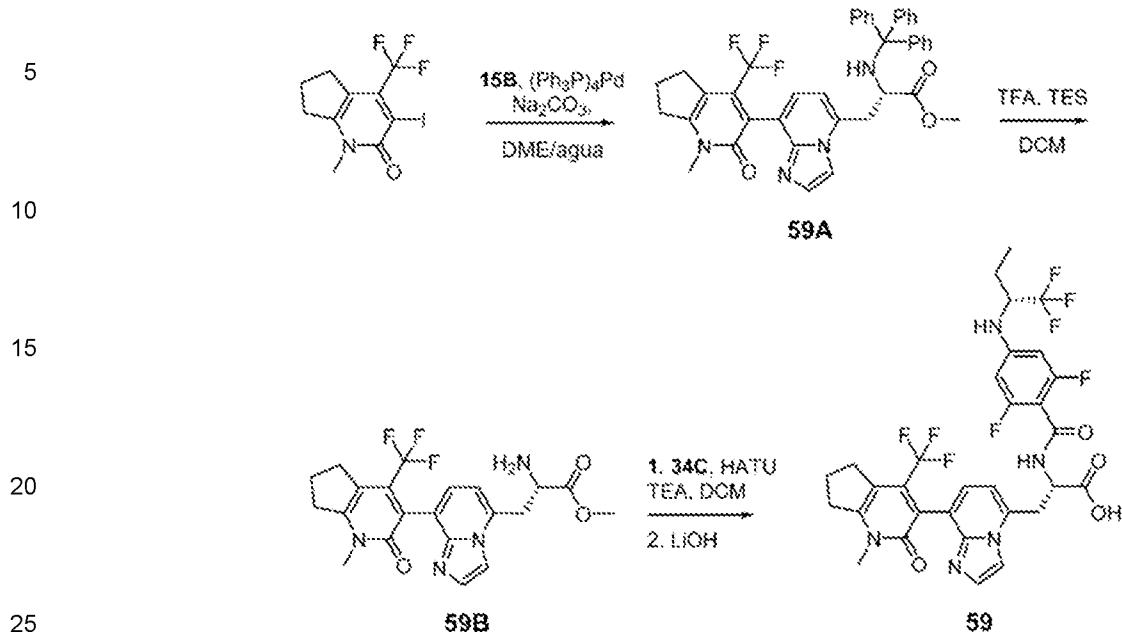
55 [0459] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**55**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53** a partir de **55D**. MS (m/z) 590,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,80 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,05-4,87 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 15,4, 4,5 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 15,4, 10,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (ddt, *J* = 13,7, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,50 (ddt, *J* = 17,5, 14,2, 7,2 Hz, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 56



- [0463] Síntesis de 3-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (**57A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** a partir de **7A** y 3-bromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona.
- 5 [0464] Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**57B**): A una solución de **57A** (114 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,3 mL, 1,3 mmol) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente metanol/DCM) para obtener **57B**.
- 10 [0465] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**57**): A una solución de **34C** (50 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (31 mg, 0,22 mmol) y DMF (1 gota), y se dejó agitar la reacción durante 1 hora. A esto, se le añadieron **57B** (53 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (114 mg, 1,1 mmol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró, se diluyó con DMSO, se acidificó con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC preparatoria para producir **57**. MS (m/z) 592,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,14 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,53 - 6,32 (m, 3H), 4,93 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 15,6, 4,6 Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (ddd, *J* = 14,0, 10,5, 7,2 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).
- 15 20 Ejemplo 58
- 25
- 
- 30
- 
- 35
- 40 [0466] Síntesis de 3-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (**55A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** a partir de **7A** y 3-bromo-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona.
- 45 [0467] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (58B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53C** comenzando con **55A**.
- 50 [0468] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**55C**): A una solución de **34C** (50 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (31 mg, 0,22 mmol) y DMF (1 gota), y la reacción se dejó agitar durante 1 hora. A esto, se le añadió 58B (53 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (63 mg, 0,62 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol/DCM) para producir **55C**.
- 55 [0469] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (58): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53** a partir de **55C**. MS (m/z) 592,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,82 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 24,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,59-1,40 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 59

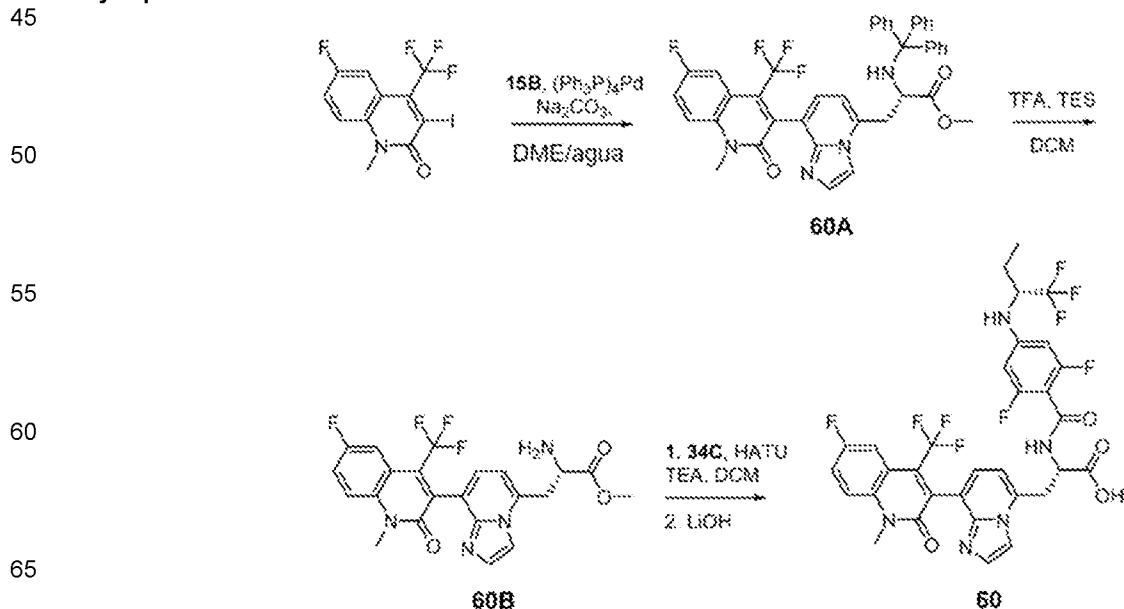


**[0470]** Síntesis de (S)-3-(8-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**59A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** a partir de **15B** y 3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-2H ciclopenta[b]piridin-2-ona.

**[0471]** Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**59B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **59A**.

**[0472]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**59**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **59B** y **34C**. MS (m/z) 674,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,13 (s, 1H), 8,83 (dd, *J* = 12,7, 8,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21-8,39 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 4,93-5,03 (M, 1H), 4,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,86-1,65 (m, OH), 1,65-1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 60

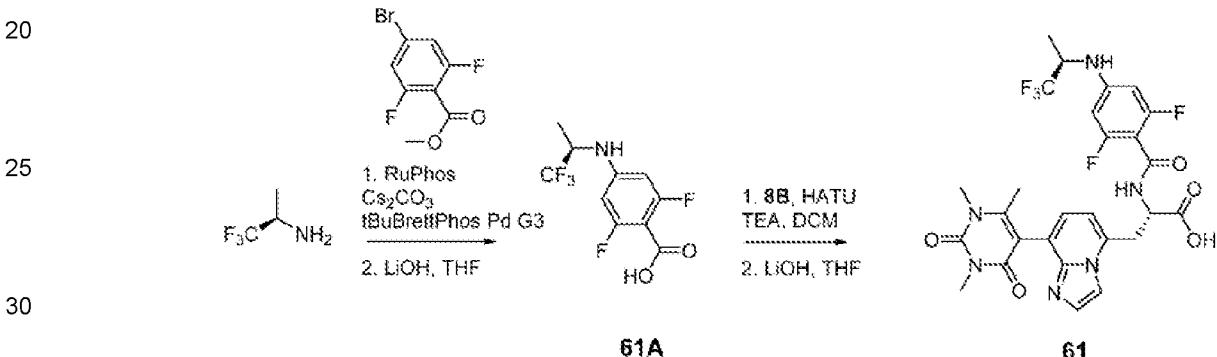


5 [0473] Síntesis de (S)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**60A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15C** a partir de **15B** y 6-fluoro-3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona.

10 5 [0474] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**60B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **60A**.

15 10 [0475] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**60**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **60B** y **34C**. MS (m/z) 714,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D6-DMSO) 13,39-12,87 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 8,58-8,37 (d, 1H), 8,31-8,10 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 9,6, 7,6, 2,8 Hz, 1H), 7,60 (dq, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 26,7, 7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,01 - 4,86 (m, 1H), 4,34 - 4,15 (m, 1H), 3,67 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 15,8, 11,3 Hz, 1H), 1,70 (ddt, J = 14,4, 7,2, 6,7, 2,9 Hz, 1H), 1,54-1,37 (m, 1H), 0,94- 0,75 (t, 3H).

### Ejemplo 61



40 [0476] Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzoico (**61A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** comenzando con (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

45 [0477] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**61**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **8** a partir de **8B** y **61A**. MS (m/z) 609,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,16 (s, 1H), 8,80 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 29,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,45 - 6,32 (m, 2H), 5,03 - 4,88 (m, 1H), 4,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 1H), 3,46 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,06 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H).

### Ejemplo 62

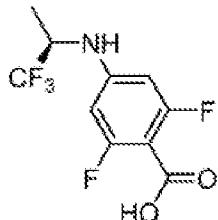
50 45 [0478] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**62**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **13** a partir de **13B** y **61A**. MS (m/z) 602,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) o 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

55

60

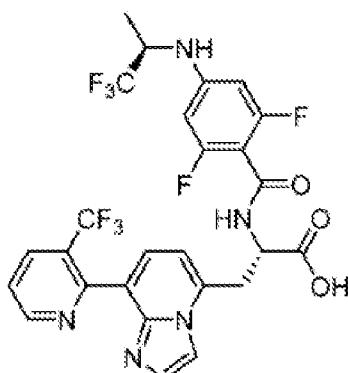
65

5



10

1. **13B**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, THF

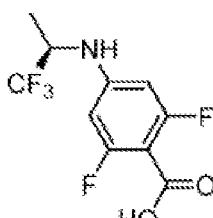


15

**61A****62****Ejemplo 63**

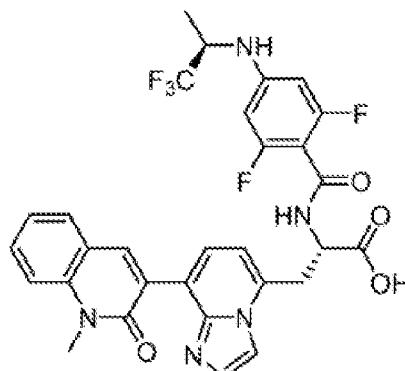
20

25



30

1. **11B**, HATU  
TEA, DCM  
2. LiOH, THF



35

**61A****63**

**[0479]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**63**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11** a partir de **11B** y **61A**. MS (m/z) 613,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,6, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 4,97 (ddd, *J* = 10,4, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,57 (dd, *J* = 15,8, 10,4 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

45

**Ejemplo 64**

50

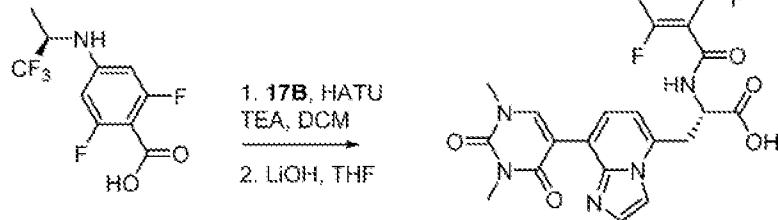
**[0480]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**64**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **17** a partir de **17B** y **61A**. MS (m/z) 595,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 4,93 (ddd, *J* = 9,6, 7,6, 4,2 Hz, 1H), 4,49 (dq, *J* = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 15,6, 4,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

55

60

65

5



10

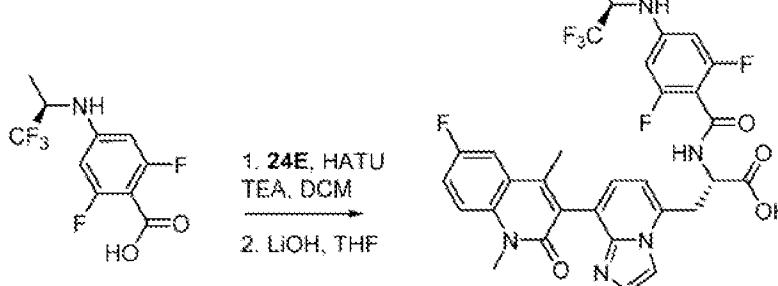
61A

64

15

## Ejemplo 65

20



25

61A

65

30

35 [0481] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**65**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **17** a partir de **24E** y **61A**. MS (m/z) 645,6 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,84 (dd, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 28,6, 2,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 9,3, 7,9, 2,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 2H), 5,16 - 4,82 (m, 1H), 4,49 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (td, *J* = 15,9, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 3H), 1,26 (dd, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 3H).

40

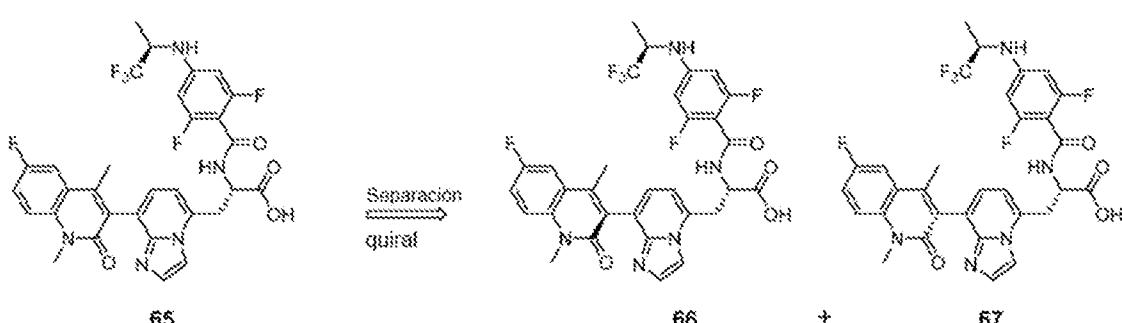
## Ejemplos 66 y 67

45

46 [0482] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (**66**): **65** se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente MeOH/TEA al 60 %, a un caudal de 50 ml/min, utilizando una columna Chiralpak IE 5  $\mu$ m 21X250 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. MS (m/z) 646,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,18 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 28,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 9,4, 5,5, 2,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 44,0, 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 2H), 5,07 - 4,90 (m, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

50

55

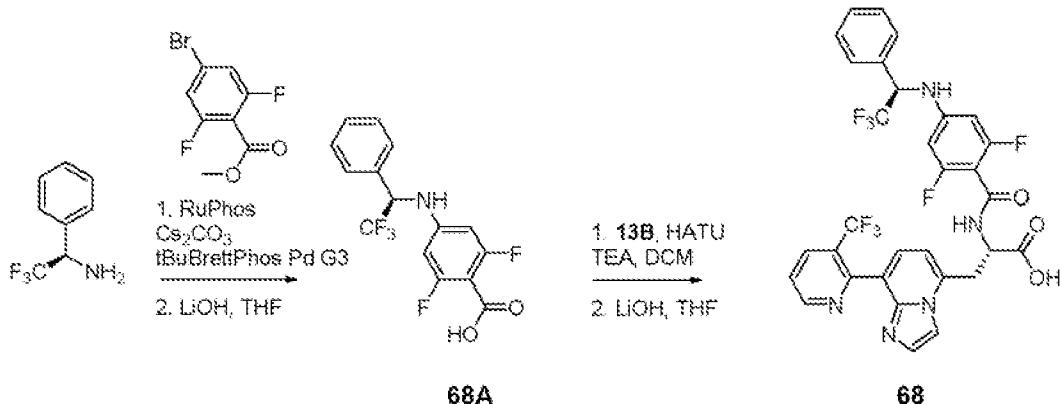


60

65

**[0483]** Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((*(R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)propanoico (**67**): **65** se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente MeOH/TEA al 60 %, a un caudal de 50 ml/min, utilizando una columna Chiralpak IE 5  $\mu$ m 21X250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. MS (m/z) 646,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,84 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 29,0, 2,2 Hz, 1H), 8,36 - 8,21 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 47,2, 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 11,5, 1,8 Hz, 2H), 4,99 (dtt, *J* = 15,0, 9,9, 4,6 Hz, 1H), 4,50 (dq, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 3,76 (td, *J* = 16,0, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,64 - 3,46 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,34 - 1,18 (m, 3H).

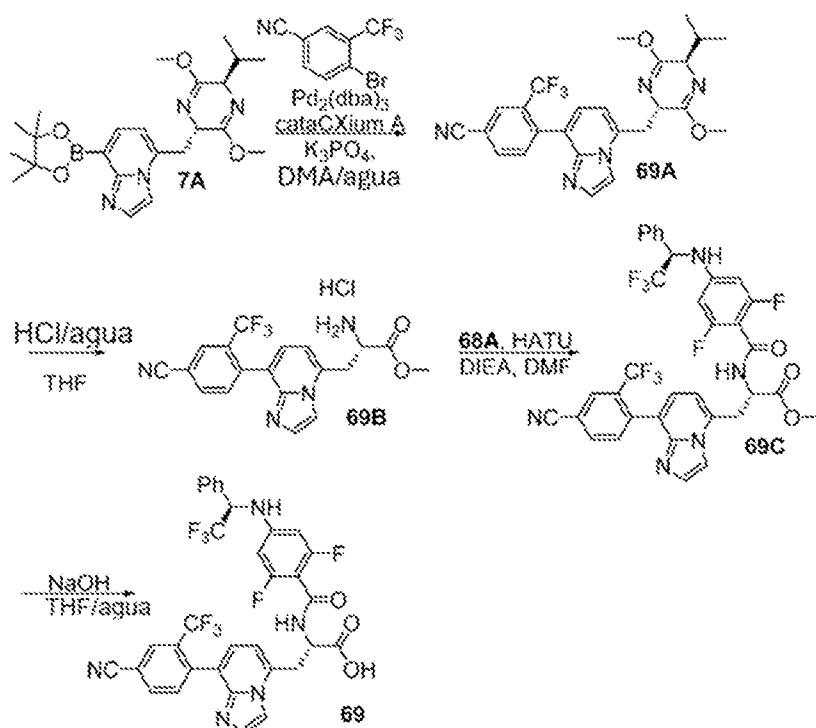
10 **Ejemplo 68**



**[0484]** Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzoico (**68A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** comenzando con (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina.

30 **[0485]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((*(R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)propanoico (**68**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **13** a partir de **13B** y **68A**. MS (m/z) 664,2 [M+H]<sup>+</sup>. Español: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,76 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 7,46 - 7,19 (m, 3H), 6,52 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H),

35 **Ejemplo 69**



[0486] Síntesis de 4-(5-((2S,SR)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (69A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** comenzando con **7A** y 4-bromo-3-(trifluorometil)benzonitrilo y sustituyendo 2:1 cataCXium A/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> por XPhos Pd G3.

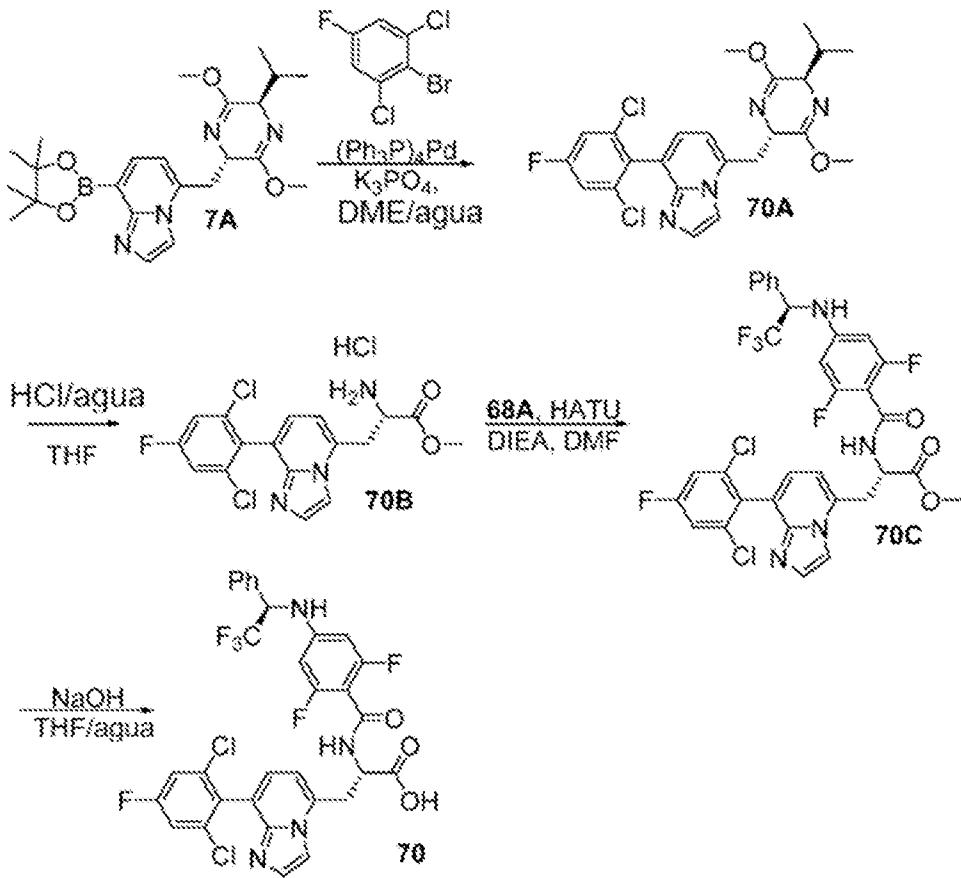
5

[0487] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (69B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53C** a partir de **69A**.

[0488] Síntesis de (S)-3-(8-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoato de metilo (69C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **68A** y **69B**.

[0489] Ácido (S)-3-(8-(4-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoico (69): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53** a partir de 69 °C. MS (m/z) 688,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 5,78 - 5,60 (m, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 1H).

20 Ejemplo 70



[0490] Síntesis de 8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (**70A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** comenzando con **7A** y 4-2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno y sustituyendo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) por XPhos Pd G3.

[0491] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**70B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53C** a partir de **70A**.

[0492] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoato de metilo (**70C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **68A** y **70B**.

65

5 [0493] Ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoico (70): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 53 comenzando con 70 °C. MS (m/z) 681,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 - 7,68 (m, 3H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 6,50 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 5,67 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 5,16-4,86 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 15,6, 4,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,47 (m, 1H).

Ejemplo 71

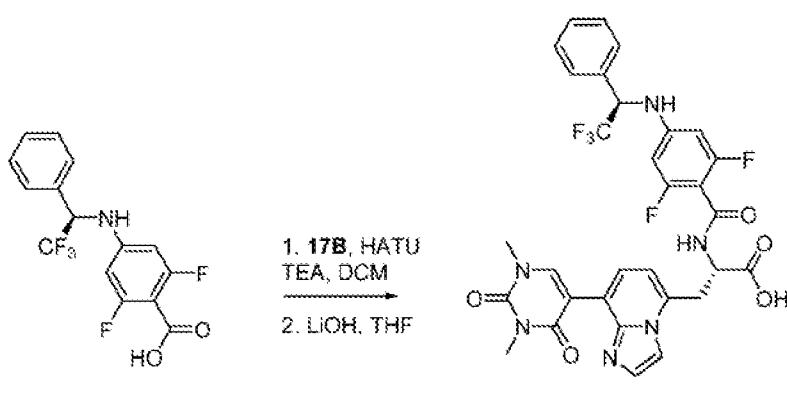
10

15

20

25

30



68A

71

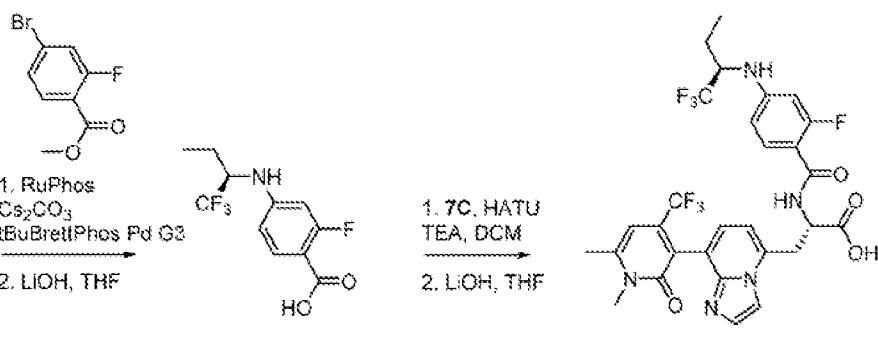
[0494] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (71): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 17 a partir de 17B y 68A. MS (m/z) 657,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 3H), 7,48 - 7,18 (m, 4H), 6,53 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,68 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (ddd, J = 10,5, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,9, 4,5 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Ejemplo 72

35

40

45



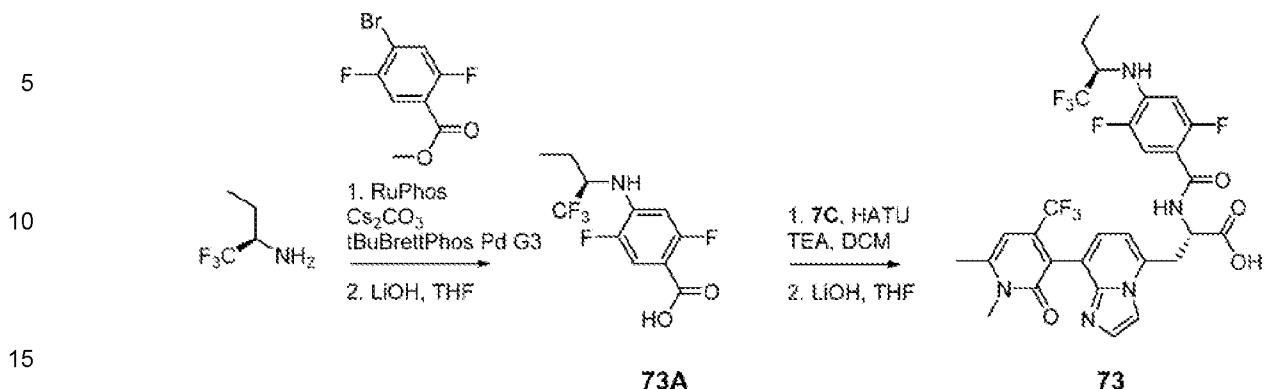
[0495] Síntesis de ácido (R)-2-fluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoico (72A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 5A comenzando con 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo y (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

[0496] Ácido (S)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2-fluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoico (72): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 7 a partir de 7C y 72A. MS (m/z) 648,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,19 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 8,13 (dt, J = 17,4, 6,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 17,0, 7,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 2H), 5,05 - 4,86 (m, 1H), 4,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,54 (m, 2H), 3,44 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 3H), 1,76 (ddd, J = 13,7, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 1,54 (ddt, J = 17,6, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

60

65

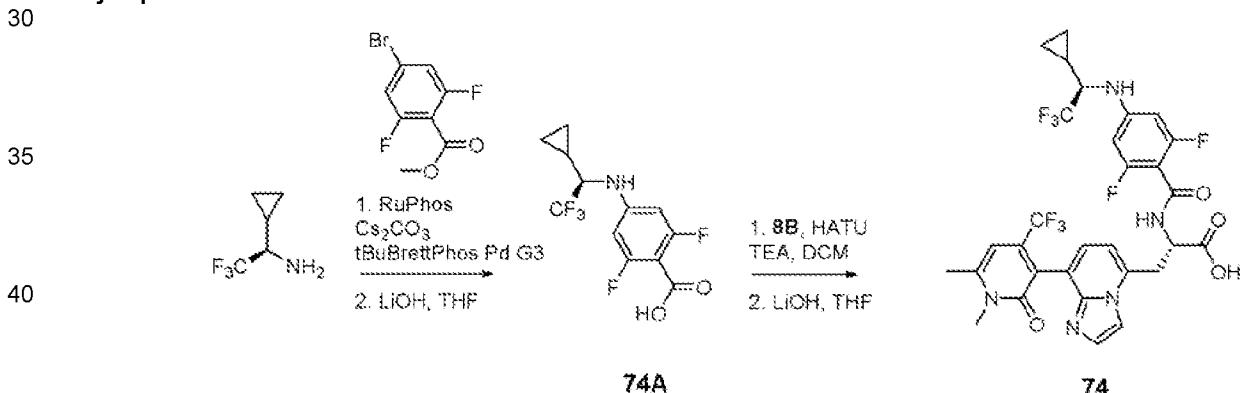
## Ejemplo 73



20 [0497] Síntesis del ácido (R)-2,5-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzoico (73A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo y (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

25 [0498] Ácido (S)-2-(2,5-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)amino)benzamido-3-(8-(1,6-dimethyl-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihdropiridin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (73): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **7C** y **73A**. MS (m/z) 623,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 74



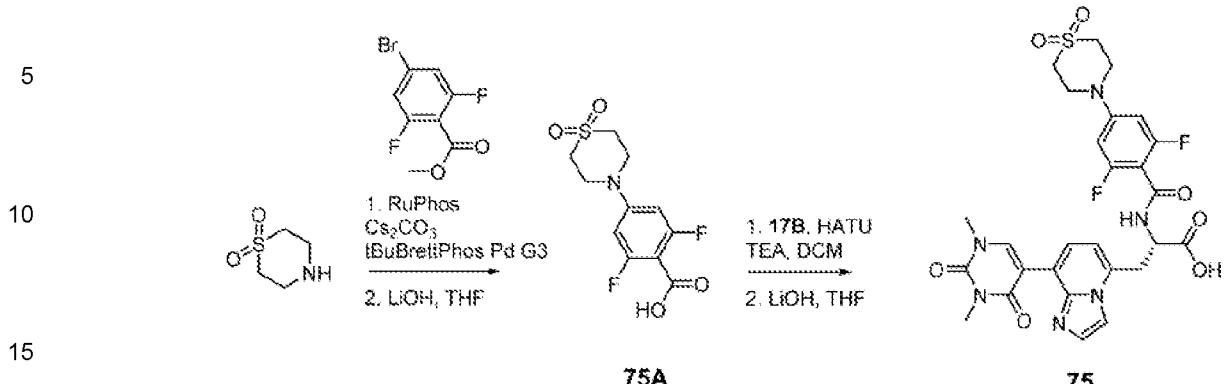
45 [0499] Síntesis de ácido (R)-4-((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-2,6-difluorobenzoico (74A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** comenzando con (R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-amina.

50 [0500] Ácido (S)-2-(4-((R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroethyl)amino)-2,6-difluorobenzamido-3-(8-(1,6-dimethyl-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihdropiridin-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-5-yl)propanoico (74): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **7B** y **74A**. MS (m/z) 672,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,18-13,10 (m, 1H), 8,82 (dd, J = 14,0, 8,1 Hz, 1H), 8,67-8,48 (m, 1H), 8,42-8,25 (m, 1H), 7,82-7,64 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,06-4,94 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,67 - 0,56 (m, 1H), 0,56 - 0,43 (m, 2H), 0,34 - 0,23 (m, 1H).

60

65

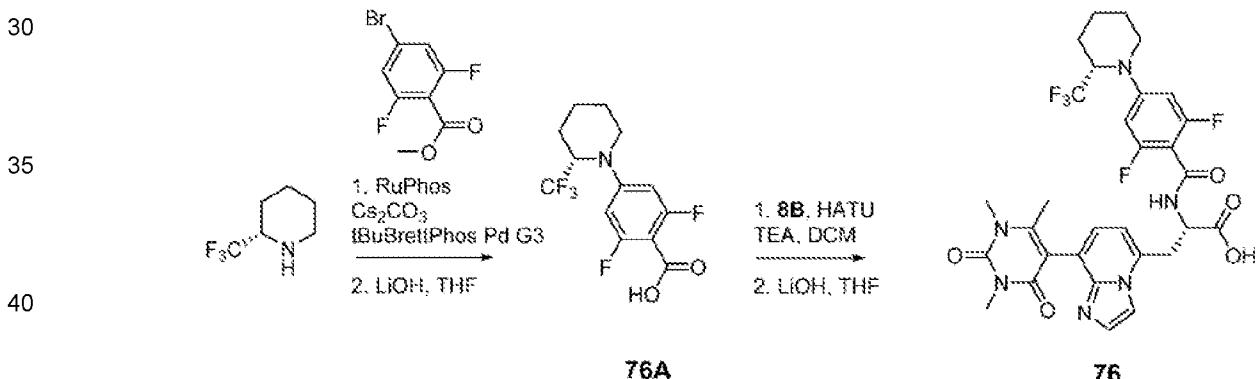
## Ejemplo 75



**[0501]** Síntesis de ácido 4-(1,1-dioxidomorfolino)-2,6-difluorobenzoico (**75A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de 1,1-dioxido de tiomorfolina.

**[0502]** Ácido (S)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(4-(1,1-dioxidomorfolino)-2,6-difluorobenzamido)propanoico (**75**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **17** a partir de **17B** y **75A**. MS (m/z) 617,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, J = 35,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,01 - 4,88 (m, 1H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 3,71 (dd, J = 15,7, 4,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (t, J = 4,9 Hz, 4H),

## Ejemplo 76



**[0503]** Síntesis del ácido (S)-2,6-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)benzoico (**76A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de (S)-2-(trifluorometil)piperidina.

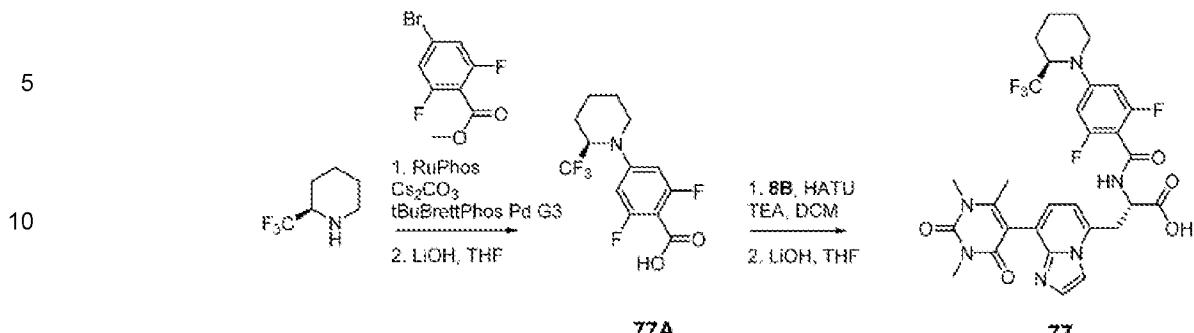
**[0504]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**76**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **8** a partir de **8B** y **76A**. MS (m/z) 648,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1H), 8,93 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,36 (dd, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 2H), 5,06 - 4,86 (m, 2H), 3,75 (td, J = 15,4, 4,5 Hz, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 3,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,11-2,04 (m, 3H), 1,96 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,85-1,41 (m, 5H).

55

60

65

## Ejemplo 77



**[0505]** Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)benzoico (**77A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5A** a partir de (R)-2-(trifluorometil)piperidina.

**[0506]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**77**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **8** a partir de **8B** y **77A**. MS (m/z) 650,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 14,40 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 8,93 (t, J = 9,8, 8,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,35 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,50-7,31 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 2H), 5,07-4,84 (m, 1H), 3,75 (td, J = 15,2, 4,6 Hz, 1H), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 1,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,86 - 1,40 (m, 5H).

## Ejemplo 78

30

35

40

45

50

55

77A

78

**[0507]** Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**78**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **7C** y **77A**. MS (m/z) 686,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,16 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 14,6, 8,1 Hz, 1H), 8,65 - 8,47 (m, 1H), 8,39 - 8,18 (m, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 3H), 5,08 - 4,87 (m, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 3,01 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 3H).

## Ejemplo 79

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

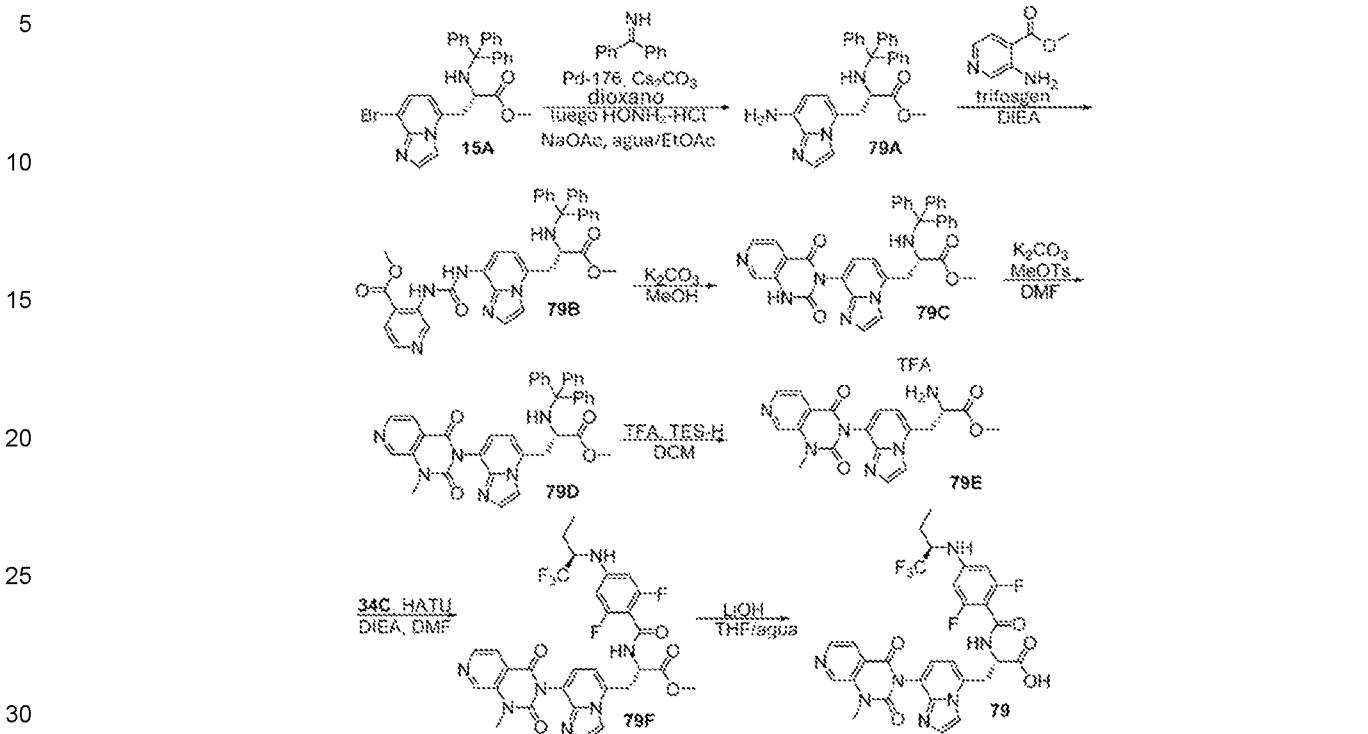
5400

5405

5410

5415

1,52 mmol) en DMF (1 mL) y metanol (1 mL) durante 20 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar **79C**.



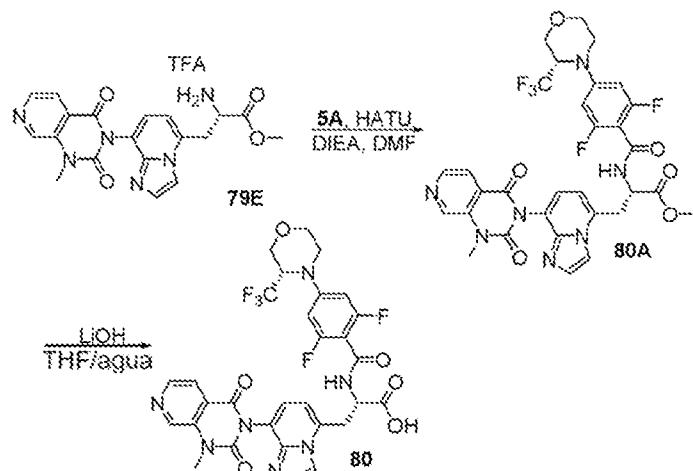
**[0511]** Síntesis de (S)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**79D**): A una solución agitada de **79C** (129 mg, 0,207 mmol) en DMF (1,5 mL) se le añadió carbonato de potasio (143 mg, 1,0 mmol) y tosilato de metilo (39 mg, 2,07 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano) para producir **79D**.

**[0512]** Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**79E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **79C**.

**[0513]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**79F**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **34C** y **79E**. MS (m/z) 660,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,09 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 5,06 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,17 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,77 (ddt, *J* = 16,7, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,53 (ddd, *J* = 13,7, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

**[0514]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**79**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **79F**. MS (m/z) 646,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,15 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,60 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,75 (dq, *J* = 10,5, 3,7, 3,2 Hz, 1H), 1,51 (ddd, *J* = 13,8, 10,3, 7,1 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

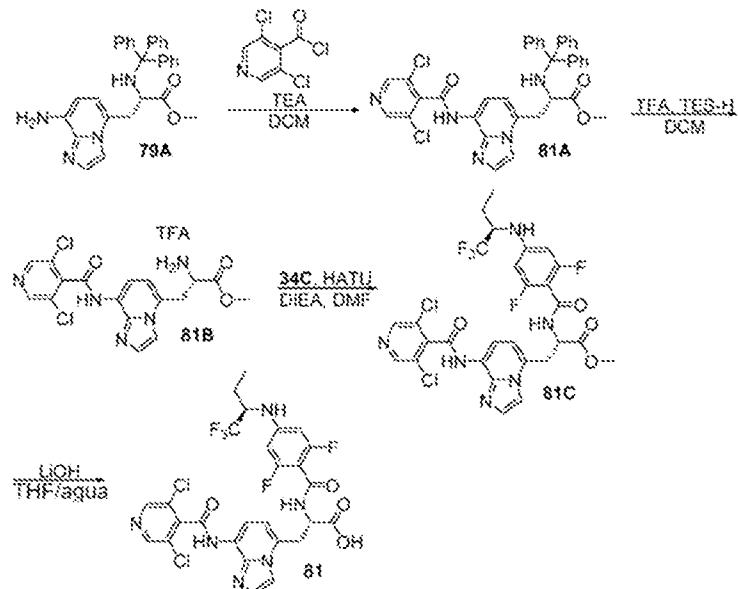
## Ejemplo 80



**[0515]** Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**80A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **15A** y **79E**.

**[0516]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**80**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **80A**. MS (*m/z*) 674,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 - 8,96 (m, 2H), 8,75 - 8,49 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,16 - 7,85 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,21 - 4,76 (m, 3H), 4,16 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

## Ejemplo 81



**[0517]** Síntesis de (S)-3-(8-(3,5-dicloroisonicotinamido)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**81A**): A una solución agitada de **79A** (100 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (106 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de 3,5-dicloro isonicotinoilo (44 mg, 0,21 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: metanol/DCM) para producir **81A**.

**[0518]** Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(3,5-dicloroisonicotinamido)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**81B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **81A**.

**[0519]** Síntesis de (S)-3-(8-(3,5-dicloroisonicotinamido)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (**81C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **34C** y **81B**.

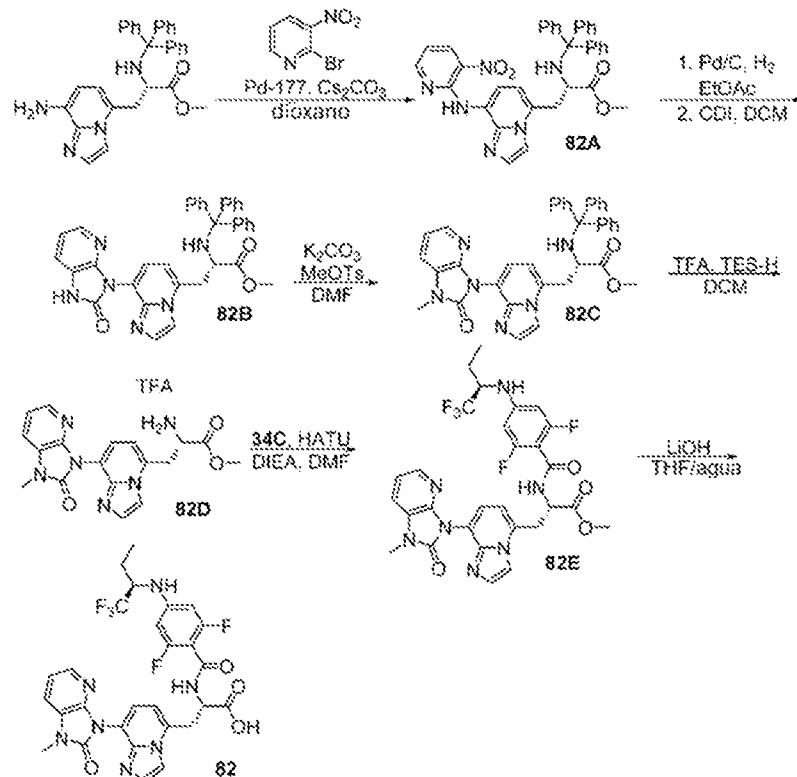
5 [0520] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(3,5-dicloroisonicotinamido)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoico (81): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7 a** a partir de **81A**. MS (m/z) 659,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11,37 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,82 (td, J = 9,2, 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 15,3, 4,4 Hz, 3,49-3,30 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65-1,35 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Ejemplo 82

15 [0521] Síntesis de (S)-3-(8-((3-nitropiridin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**82A**): cloruro de (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)alil)paladio(II) (12 mg, 0,016 mmol), carbonato de cesio (308 mg, 0,944 mmol), (S)-3-(8-aminoimidazo-2-(tritilamino)propanoato de [1,2-a]piridin-5-il) de metilo (150 mg, 0,315 mmol), 2-bromo-3-nitropiridina (76,67 mg, 0,38 mmol) y dioxano (1,6 mL) se añadieron a un vial que se roció con nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió a gel de sílice y se cromatógrafió eluyendo con acetato de etilo en hexanos para producir **82A**.

20 [0522] Síntesis de (S)-3-(8-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**82B**): se añadieron **82A** (172 mg, 0,287 mmol), acetato de etilo (5 mL) y paladio al 10% sobre carbono (50 mg) a un agitador Parr y se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron secuencialmente díclorometano (5 mL) y carbonil dimidazol (84 mg, 0,52 mmol) y se dejó agitar durante 4 horas. La mezcla cruda se añadió a gel de sílice y se cromatógrafió eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar **82B**.

25 [0523] Síntesis de (S)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-(tritilamino)propanoato de metilo (**82C**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **79D** a partir de **82B**.



60 [0524] Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**82D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15D** a partir de **82C**.

65 [0525] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoato de metilo (**82E**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** a partir de **34C** y **81B**.

**[0526]** Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)propanoico (**82**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7** a partir de **82E**. MS (m/z) 618,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,72 (dd, J = 15,8, 4,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,75 (td, J = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

#### Ensayo de captura de células integrinas $\alpha 4\beta 7$

**[0527]** La potencia de los inhibidores para prevenir la interacción de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  con MadCAM-1 se midió monitoreando la captura de células que expresaban la integrina  $\alpha 4\beta 7$  en una placa recubierta con el dominio extracelular de MadCAM-1 recombinante.

**[0528]** Se recubrieron placas de 384 pocillos (Corning 3702) con el dominio extracelular de MadCAM-1 dispensando 20  $\mu$ L de MadCAM-1 a 1,0  $\mu$ g/mL por pocillo e incubando durante la noche a 4 °C. A continuación, las placas se lavaron con PBS y se bloquearon con BSA al 3 % durante 2 horas antes de lavarlas nuevamente.

**[0529]** Las células RPMI8866 se centrifugaron y se resuspendieron en medio de ensayo (DMEM + 0,5 % FBS + 0,5 mM MnCl<sub>2</sub>) a una densidad de 0,5 x 10<sup>6</sup> células/mL. A continuación, las células se dispensaron (60  $\mu$ L/pocillo) en una placa de 384 pocillos (Greiner 781280) que previamente se había salpicado con 60 nL de compuesto de prueba por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 hora. Se transfirieron 50  $\mu$ L de células a las placas bloqueadas recubiertas con MadCAM-1 y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Se añadieron a las células 10  $\mu$ L de glutaraldehído al 12 % que contenía Hoechst 33342 (0,06 mg/mL) (glutaraldehído al 2 % y concentraciones finales de 0,01 mg/mL). Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se lavaron 3 veces con 70  $\mu$ L de PBS por pocillo y se obtuvieron imágenes en un instrumento Cellomics ArrayScan. Se contaron las células unidas a la placa y se representaron gráficamente frente a la concentración del compuesto para determinar la CE50 de los compuestos de prueba. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	$\alpha 4\beta 7$ CE <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	$\alpha 4\beta 7$ CE <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	$\alpha 4\beta 7$ CE <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	$\alpha 4\beta 7$ CE <sub>50</sub> (nM)
1	7,8	32	3,5	63	0,9	94	NA
2	74,0	33	0,1	64	6,2	95	NA
3	252,7	34	5,9	65	0,2	96	NA
4	0,2	35	0,8	66	3,8	97	NA
5	0,5	36	1,7	67	0,3	98	0,173
6	3,8	37	0,5	68	2,8	99	0,167
7	0,2	38	0,4	69	5,4	100	NA
8	0,3	39	6,7	70	32,3	101	NA
9	3,8	40	0,6	71	0,9	102	0,734
10	3,2	41	3,8	72	11,9	103	NA
11	0,4	42	8,3	73	17,7	104	5,754
12	1,1	43	1,8	74	0,2	105	NA
13	6,3	44	2,0	75	7,2	106	8,487
14	1,5	45	1,9	76	8,7	107	NA
15	0,5	46	2,8	77	1,6	108	0,085
16	0,8	47	6,8	78	0,3	109	0,414
17	1,8	48	0,7	79	0,4	110	NA
18	2,2	49	21,3	80	3,0	111	NA
19	0,3	50	4,6	81	0,4	112	NA
20	2,4	51	0,6	82	1,2	113	5,797
21	0,4	52	0,3	83	NA	114	0,14
22	3,9	53	2,5	84	NA	115	0,475
23	1,9	54	14,7	85	NA	116	NA
24	0,2	55	21,5	86	NA	117	NA
25	1,6	56	1,3	87	NA	118	0,194
26	1,6	57	4,8	88	NA	119	NA
27	2,5	58	2,7	89	NA	120	0,131
28	48,9	59	0,2	90	NA	121	NA
29	0,5	60	0,4	91	NA		
30	1,1	61	1,1	92	NA		
31	1,8	62	8,9	93	NA		

[0530] Los ejemplos 83-121 en la Tabla 2 se prepararon mediante los procesos descritos en este documento.

TABLA 2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

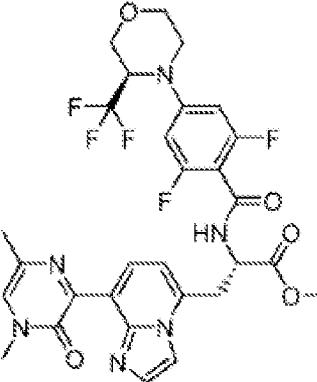
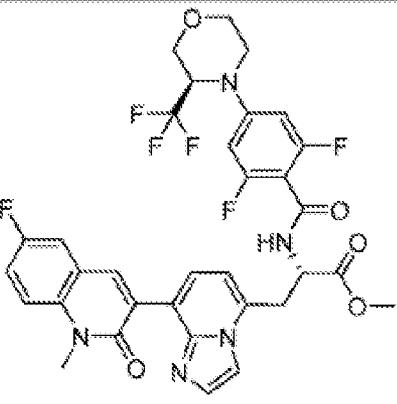
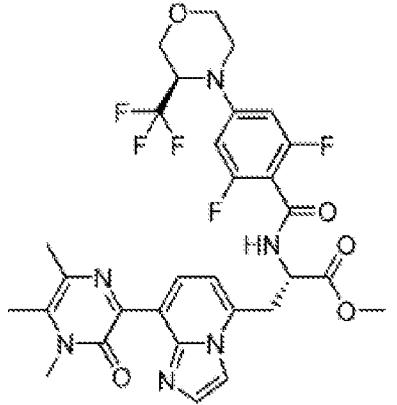
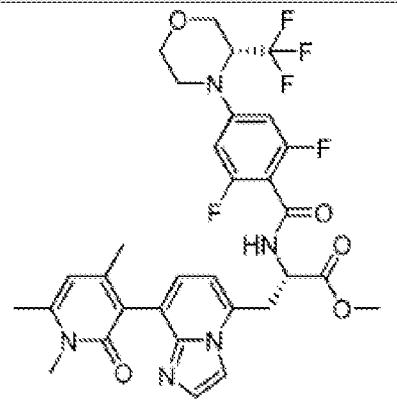
55

60

65

Eje- mplo	Estructura	RMN 1H	M/Z [M+H] <sup>+</sup>
83		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.10 (dd, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 32.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 7.89 ~ 7.77 (m, 2H), 7.75 ~ 7.70 (m, 1H), 7.70 ~ 7.63 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 40.9, 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.18 ~ 5.08 (m, 1H), 4.96 ~ 4.86 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 ~ 3.77 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 ~ 3.49 (m, 2H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.28 ~ 3.18 (m, 1H), 2.24 (d, J = 8.8 Hz, 3H).	702.2

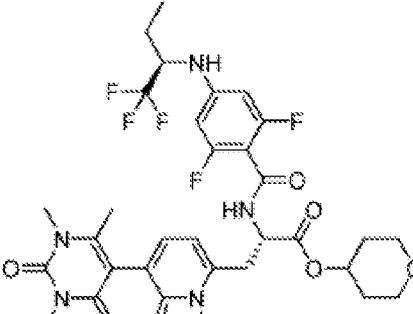
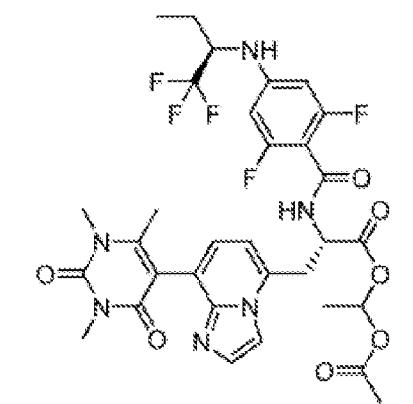
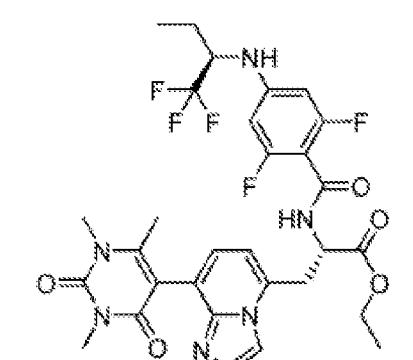
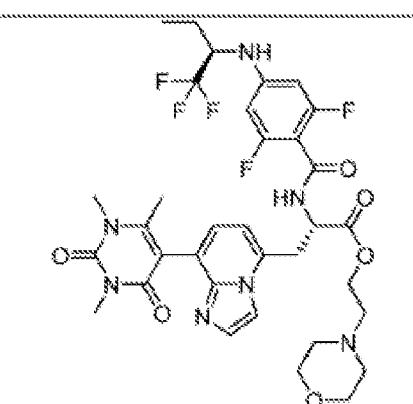
(Continuación)

5	84		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.48 (m, 10H), 3.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).	635.2
20	85		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.66 (td, J = 9.2, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H).	668.2
35	86		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.49 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.15 – 5.03 (m, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.58 (m, 9H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.41 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).	649.2
50	87		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (dd, J = 16.3, 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.00 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.7, 6.7 Hz, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.90 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 3H), 3.65 – 3.44 (m, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.27 – 3.07 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.2 Hz, 3H).	648.3

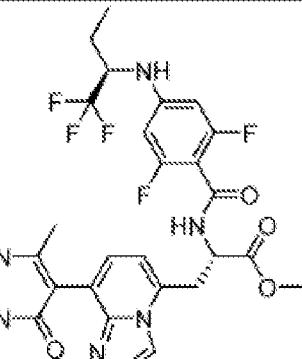
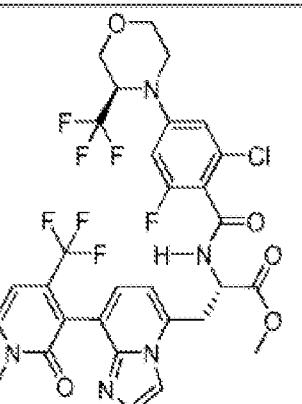
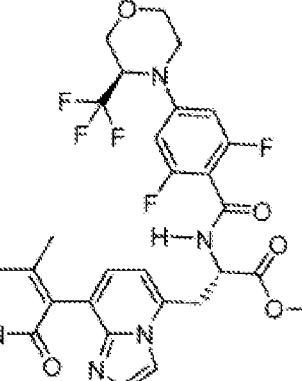
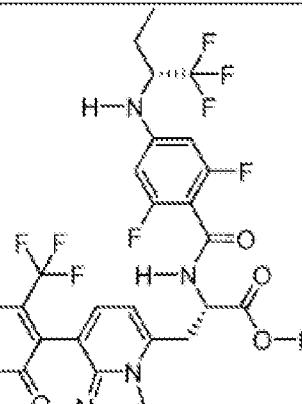
(Continuación)

5	88		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.07 (dd, $J$ = 22.2, 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 21.1 Hz, 1H), 8.32 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, $J$ = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 22.7, 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, $J$ = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (s, $J$ = 3.0 Hz, 2H), 5.21 – 5.01 (m, 1H), 4.90 (dd, $J$ = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, $J$ = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.68 (d, $J$ = 9.4 Hz, 3H), 3.52 (d, $J$ = 2.7 Hz, 3H), 3.40 (d, $J$ = 13.0 Hz, 1H), 3.20 (t, $J$ = 12.3 Hz, 1H), 2.57 (d, $J$ = 1.7 Hz, 3H).	701.681
20	89		RMN $^1$ H (400 MHz, Chloroform-d) $\delta$ 7.82 (d, $J$ = 14.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 6.38 (d, $J$ = 12.1 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.30 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 4.07 (td, $J$ = 11.6, 10.0, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (ddt, $J$ = 12.7, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 3.74 – 3.40 (m, 11H), 3.29 (d, $J$ = 12.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.87 (s, 2H).	664.0
35	90		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.13 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 8.99 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J$ = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 5.05 – 4.86 (m, 2H), 4.16 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J$ = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 – 3.39 (m, 4H), 3.23 (t, $J$ = 12.0 Hz, 1H).	676.2
50	91		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.06 (dd, $J$ = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 31.4 Hz, 1H), 8.33 (d, $J$ = 13.3 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 1H), 6.74 (dd, $J$ = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 5.06 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.15 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J$ = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.33 (m, 11H), 3.23 (s, 4H), 2.06 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H).	665.2

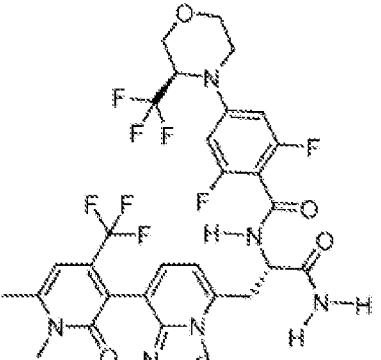
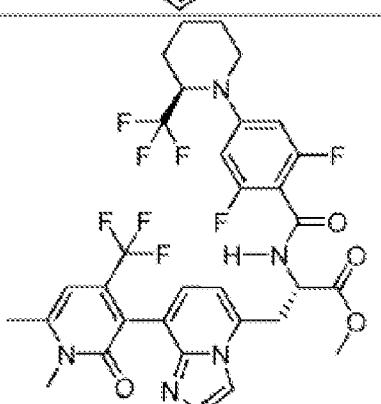
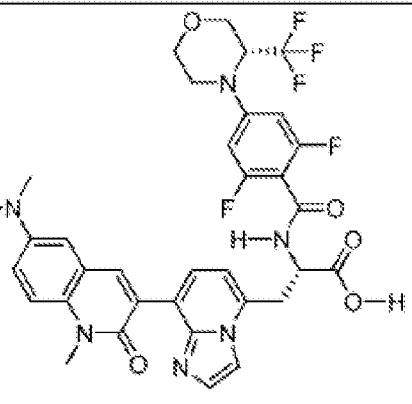
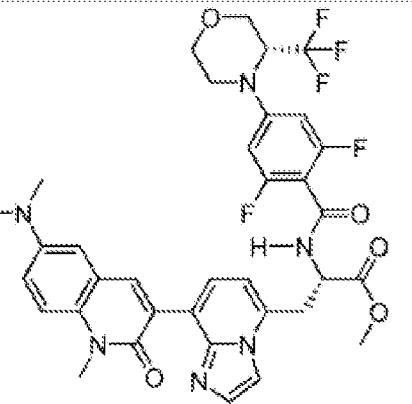
(Continuación)

5				
10	92		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 6.93 (dd, $J$ = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, $J$ = 31.7, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J$ = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 7.40 (dd, $J$ = 35.3, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, $J$ = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 4.99 (dtt, $J$ = 22.5, 9.4, 5.1 Hz, 2H), 4.28 (d, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 3.83 – 3.69 (m, 5H), 3.56 (dd, $J$ = 15.3, 10.9 Hz, 1H), 3.49 (dq, $J$ = 7.5, 4.0, 3.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (t, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (d, $J$ = 3.8 Hz, 3H), 1.84 (q, $J$ = 6.6, 5.1 Hz, 2H), 1.74 (ddt, $J$ = 14.7, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, $J$ = 15.8, 10.4, 5.5 Hz, 3H), 0.89 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).	707.473
15				
20	93		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.00 – 8.86 (m, 1H), 8.58 (ddd, $J$ = 31.1, 7.9, 2.2 Hz, 1H), 8.34 (ddd, $J$ = 12.0, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 1H), 6.83 (ddt, $J$ = 10.6, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 6.42 (dt, $J$ = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 5.04 (dddd, $J$ = 33.2, 24.8, 11.6, 6.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.72 (dd, $J$ = 15.2, 11.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 6H), 1.84 – 1.67 (m, 1H), 1.50 (td, $J$ = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 1.42 (dt, $J$ = 9.8, 5.2 Hz, 3H), 0.89 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).	706.688
25				
30	94		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.91 (dd, $J$ = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J$ = 32.9, 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, $J$ = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (t, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 37.3, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, $J$ = 11.4, 3.2 Hz, 2H), 5.08 – 4.89 (m, 1H), 4.29 (d, $J$ = 10.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.75 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, $J$ = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.07 (d, $J$ = 5.4 Hz, 3H), 1.75 (ddd, $J$ = 13.7, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.50 (ddd, $J$ = 13.7, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 1.19 (q, $J$ = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).	651.159
35				
40	95		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10.11 (s, 1H), 8.95 (dd, $J$ = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 8.53 (d, $J$ = 30.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, $J$ = 30.0 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 6.44 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.47 (d, $J$ = 17.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.09 – 3.49 (m, 4H), 3.46 (d, $J$ = 1.6 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.79 (d, $J$ = 63.9 Hz, 1H), 2.06 (d, $J$ = 7.7 Hz, 3H), 1.74 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 1.60 – 1.40 (m, 1H), 0.89 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).	736.266
45				
50				
55				
60				
65				

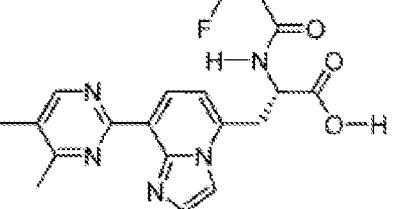
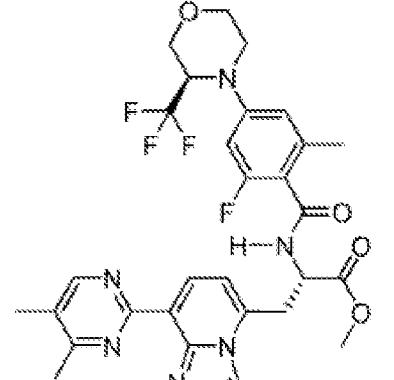
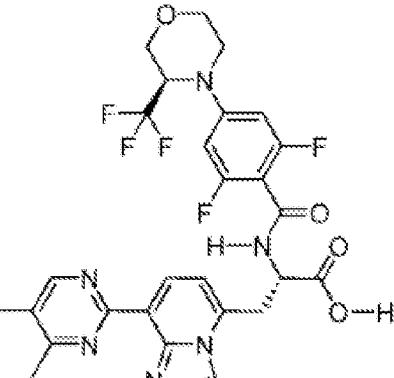
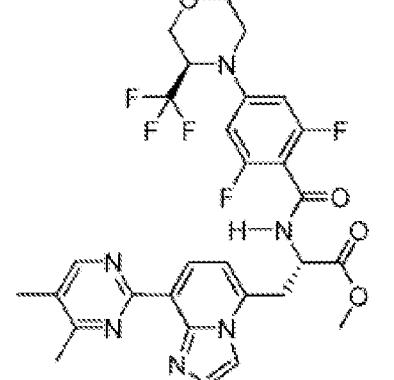
(Continuación)

5	96		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.91 (dd, $J$ = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J$ = 31.6, 2.2 Hz, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.74 (dd, $J$ = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 36.8, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, $J$ = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 5.15 – 4.93 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.70 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.06 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.75 (ddd, $J$ = 13.9, 7.4, 3.2 Hz, 1H), 1.50 (ddd, $J$ = 13.8, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 0.90 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).	636.848
20	97		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.21 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 8.64 – 8.52 (m, 1H), 8.38 – 8.24 (m, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.23 – 5.09 (m, 1H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.15 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 4H), 3.65 – 3.43 (m, 6H), 3.40 (d, $J$ = 13.1 Hz, 1H), 3.23 (t, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).	718.2
35	98		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.00 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 8.61 (d, $J$ = 27.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.45 (d, $J$ = 43.0 Hz, 1H), 6.75 (d, $J$ = 11.8 Hz, 2H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 4.95 – 4.82 (m, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (d, $J$ = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (d, $J$ = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (t, $J$ = 12.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 2.24 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H).	688.2
50	99		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.92 (dd, $J$ = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 8.84 (dd, $J$ = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.68 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, $J$ = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.60 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, $J$ = 12.0, 4.7 Hz, 2H), 6.56 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J$ = 13.2, 8.8, 4.9 Hz, 2H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 3.49 (d, $J$ = 2.2 Hz, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.90 (ddd, $J$ = 14.2, 10.5, 7.1 Hz, 1H), 1.76 (ddt, $J$ = 11.2, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 1.61 – 1.34 (m, 2H), 0.86 (dt, $J$ = 10.9, 7.3 Hz, 6H).	713.5

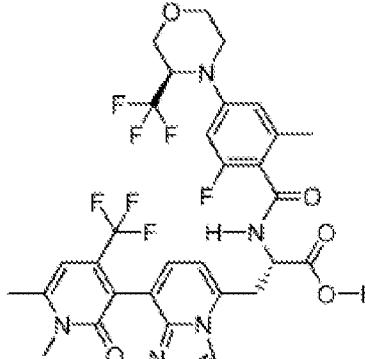
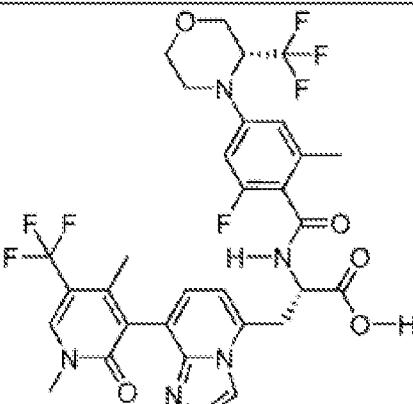
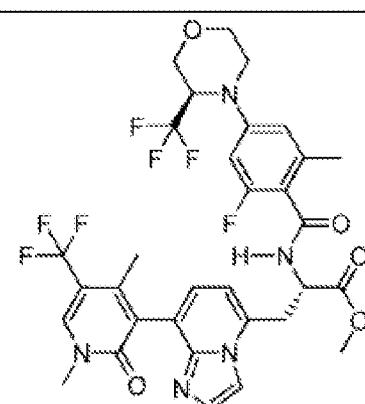
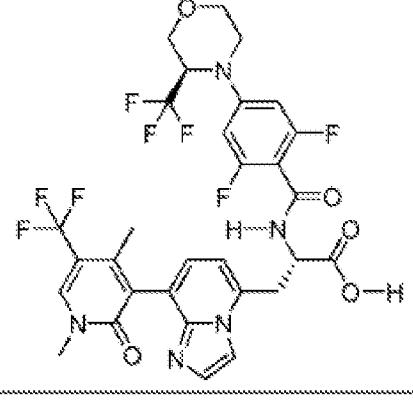
(Continuación)

5			
10	100		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.86 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J$ = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.75 (d, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 6.54 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 2H), 4.15 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J$ = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.55 (t, $J$ = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (dd, $J$ = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 2.52 (s, 4H).
15			687.2
20	101		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.04 (dd, $J$ = 21.3, 7.9 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 20.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 1H), 6.74 (d, $J$ = 10.2 Hz, 3H), 5.10 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.13 – 3.64 (m, 4H), 3.54 (t, $J$ = 1.9 Hz, 4H), 3.01 (t, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.5 (m, 3H), 1.97 (d, $J$ = 14.5 Hz, 1H), 1.74 (d, $J$ = 11.8 Hz, 1H), 1.69 – 1.26 (m, 3H).
25			700.2
30	102		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 13.20 (s, 1H), 9.00 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.91 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, $J$ = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (d, $J$ = 16.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.42 (d, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 3.23 (t, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H).
35			699.3
40	103		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.10 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 12.2 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.91 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.73 (d, $J$ = 1.8 Hz, 3H), 3.70 (d, $J$ = 1.8 Hz, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.55 (t, $J$ = 11.3 Hz, 1H), 3.43 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.23 (t, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 2.96 (d, $J$ = 1.8 Hz, 6H).
45			713.3
50			
55			
60			

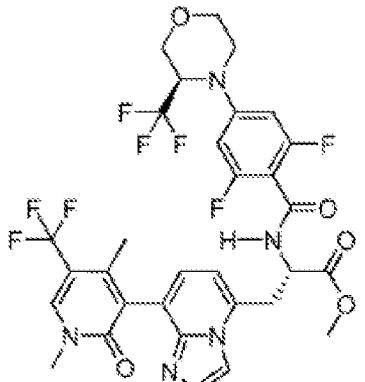
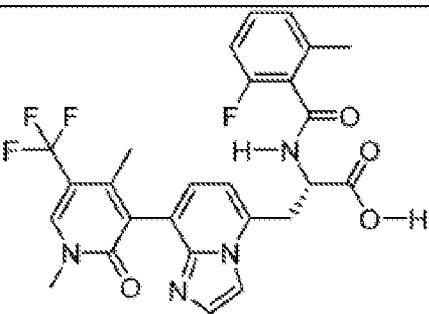
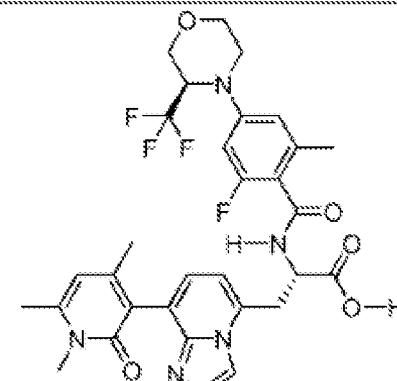
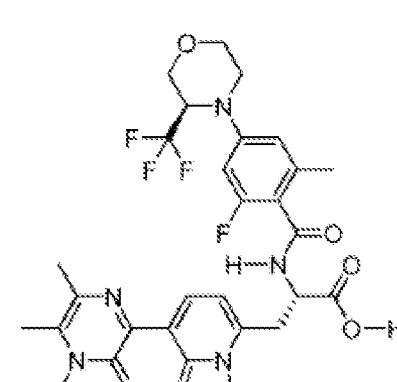
(Continuación)

104		<p>RMN <math>^1</math>H (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 13.83 (s, 1H), 8.91 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 5.11 – 5.02 (m, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.13 (d, <math>J</math> = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, <math>J</math> = 15.5, 4.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.63 (dd, <math>J</math> = 15.6, 10.8 Hz, 1H), 3.51 (ddd, 1H), 3.31 (d, <math>J</math> = 12.1 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).</p>	601.3
105		<p>RMN <math>^1</math>H (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 13.84 (s, 1H), 8.94 – 8.86 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.13 (d, <math>J</math> = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 11.4, 3.7 Hz, 2H), 3.84 (dd, <math>J</math> = 15.4, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.51 (ddd, 1H), 3.32 (d, <math>J</math> = 12.5 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).</p>	615.3
106		<p>RMN <math>^1</math>H (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.94 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 8.90 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (d, <math>J</math> = 0.9 Hz, 1H), 8.74 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <math>J</math> = 11.9 Hz, 2H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.14 (d, <math>J</math> = 12.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, <math>J</math> = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, <math>J</math> = 15.3, 4.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, <math>J</math> = 15.4, 10.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).</p>	605.6
107		<p>RMN <math>^1</math>H (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 13.83 (s, 1H), 9.02 (d, <math>J</math> = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (d, <math>J</math> = 0.9 Hz, 1H), 8.75 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <math>J</math> = 12.0 Hz, 2H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.15 (d, <math>J</math> = 12.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, <math>J</math> = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, <math>J</math> = 15.3, 4.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.51 (dd, <math>J</math> = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (d, <math>J</math> = 12.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).</p>	619.6

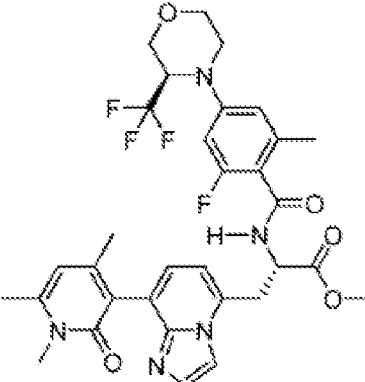
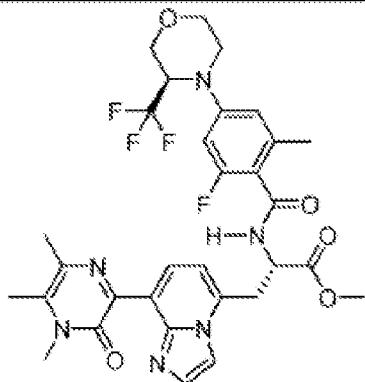
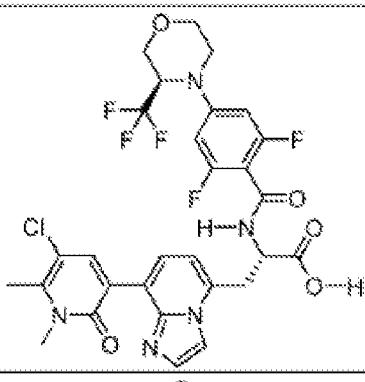
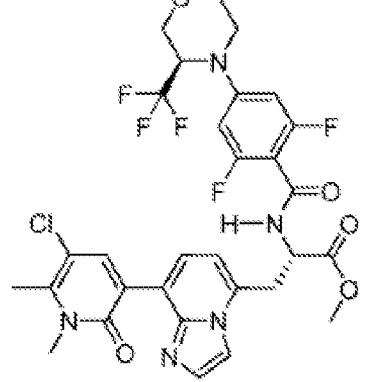
(Continuación)

5	108		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.85 (dd, $J$ = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 5.06 (dd, $J$ = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.84 (d, $J$ = 9.7 Hz, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, $J$ = 10.8 Hz, 1H), 3.72 (d, $J$ = 12.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 5H), 3.34 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.06 (d, $J$ = 10.5 Hz, 3H).	684.2
20	109		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 13.16 (s, 1H), 8.85 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 24.5 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, $J$ = 25.8, 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (ddd, $J$ = 11.5, 8.1, 4.3 Hz, 1H), 4.83 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.74 (t, $J$ = 16.1 Hz, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.51 (d, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 3.34 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 3.23 (t, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 6H).	684.2
35	110		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.94 (t, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 8.61 (d, $J$ = 17.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (dd, $J$ = 23.9, 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 5.14 (d, $J$ = 10.5 Hz, 1H), 4.83 (d, $J$ = 9.7 Hz, 1H), 4.15 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (d, $J$ = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (d, $J$ = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (d, $J$ = 3.6 Hz, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.34 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 3.23 (t, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 6H).	698.2
50	111		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 13.19 (s, 1H), 8.97 (dd, $J$ = 14.6, 8.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, $J$ = 39.0 Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 11.9 Hz, 2H), 5.02 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 4.91 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.72 (d, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, $J$ = 13.3 Hz, 2H), 3.22 (t, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 2.02 (d, $J$ = 9.5 Hz, 3H).	688.2

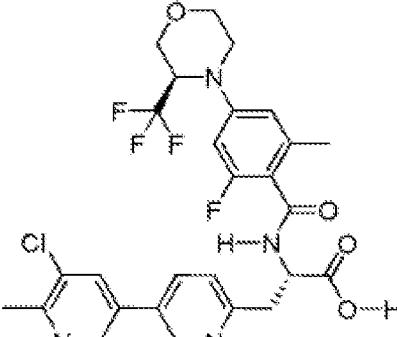
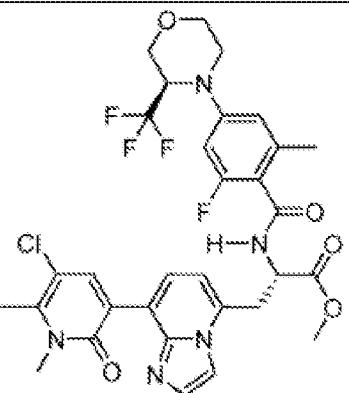
(Continuación)

5			
10	112		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (dd, $J$ = 19.8, 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 1H), 6.75 (d, $J$ = 11.9 Hz, 2H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.91 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.22 (t, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (d, $J$ = 12.8 Hz, 3H).
15			702.2
20	113		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.22 (s, 1H), 9.07 (dd, $J$ = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, $J$ = 24.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.78 (d, $J$ = 16.1 Hz, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.54 (d, $J$ = 1.4 Hz, 3H), 2.14 (d, $J$ = 14.1 Hz, 3H), 2.04 (d, $J$ = 4.4 Hz, 3H).
25			531.1
30	114		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.29 (d, $J$ = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 7.42 (dd, $J$ = 27.6, 7.5 Hz, 1H), 6.68 – 6.55 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 3H), 1.95 (s, 3H).
35			630.2
40	115		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.48 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 9.26 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.56 (m, 1H), 8.34 – 8.22 (m, 1H), 7.51 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 6.69 – 6.52 (m, 2H), 5.10 – 4.92 (m, 1H), 4.89 – 4.69 (m, 1H), 4.13 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, $J$ = 15.5, 4.5 Hz, 1H), 3.71 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.32 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
45			631.2
50			
55			
60			

(Continuación)

5	116		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.94 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 14.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 1H), 7.79 (t, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J$ = 24.9, 7.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 5H), 3.67 – 3.49 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 3H), 1.95 (s, 3H).	644.3
20	117		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 13.50 (s, 1H), 9.26 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.89 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.72 – 8.65 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 7.51 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.14 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J$ = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, $J$ = 15.6, 4.7 Hz, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 8H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	645.3
35	118		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.98 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.33 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, $J$ = 11.8 Hz, 2H), 5.03 – 4.83 (m, 2H), 4.16 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J$ = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.48 (m, 6H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).	654.1
50	119		RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.08 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, $J$ = 11.9 Hz, 2H), 5.11 – 5.02 (m, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.16 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J$ = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 5H), 3.67 – 3.49 (m, 5H), 3.42 (d, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).	668.1

(Continuación)

5				
10	120		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 – 3.53 (m, 3H), 3.34 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	650.1
15	121		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.61 (m, 2H), 5.15 – 5.04 (m, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 4H), 3.65 – 3.48 (m, 6H), 3.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	664.1
20				
25				
30				

35

40

45

50

55

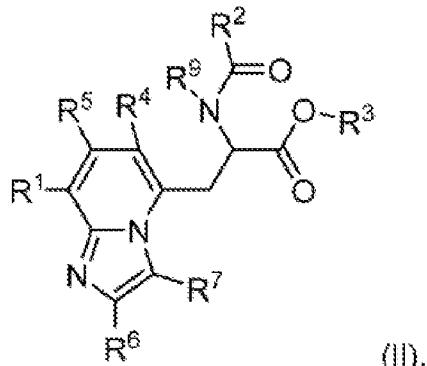
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):

5



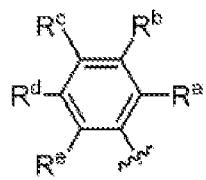
10

15

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona entre A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>;A<sup>1</sup> es heteroarilo de 5-10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre S, N y O; en donde A<sup>1</sup> comprende opcionalmente de uno a tres C(O); y en donde A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis R<sup>A1</sup>; y25 A<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, opcionalmente sustituido con uno a seis R<sup>A1</sup>,donde cada R<sup>A1</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-5</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquileno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y -O-fenilo;30 en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -O-(heterociclico de 3-6 miembros), -O-alquileno C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y -O-fenilo de R<sup>A1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>; y35 en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>A1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>1c</sup>; en donde cada R<sup>1c</sup> se selecciona independientemente de entre alcoxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros de R<sup>1c</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>1d</sup>; y40 en donde cada R<sup>1d</sup> se selecciona independientemente de entre halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterociclico de 3-6 miembros;R<sup>2</sup> es

45

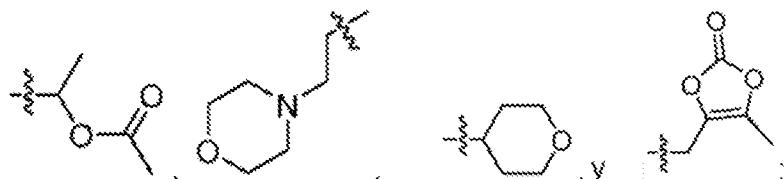


50

en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub>, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>2e</sup>, -S(O)<sub>m</sub>-R<sup>2e</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -CONR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COOR<sup>2b</sup>, -NR<sup>2a</sup>COR<sup>2e</sup>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 3-8 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>2d</sup>;55 en donde cada arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>2f</sup>;en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y heterociclico de 3-8 miembros de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre =CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> y R<sup>2f</sup>;60 en donde cada R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>; cada alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub> de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre ciano, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo y heterociclico de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;65 en donde R<sup>2c</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo; en donde el fenilo de R<sup>2c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo

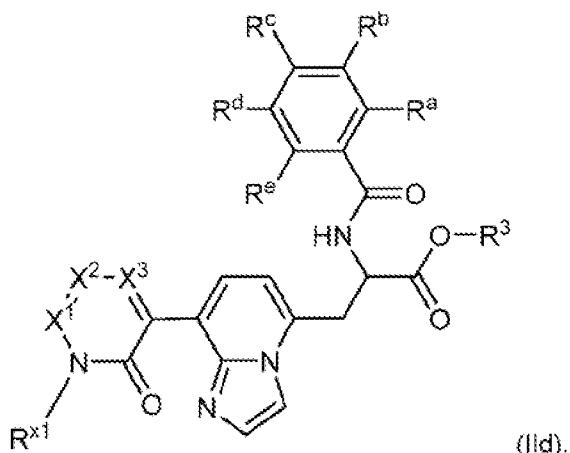
de 6 miembros; y en donde el heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; en donde cada R<sup>2d</sup> se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>; en donde cada R<sup>2f</sup> se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(C(O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>,

5 alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-8</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(C(O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>,



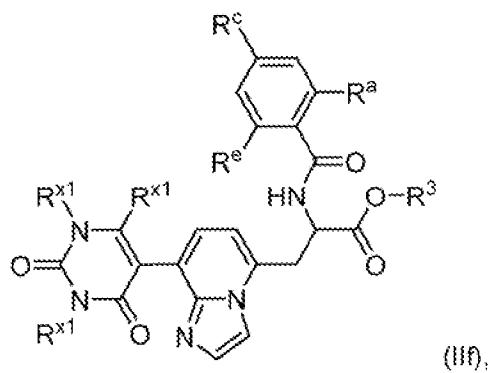
20 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>; m se selecciona entre 0, 1 y 2; y n es 1 o 2.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es de fórmula (IId):

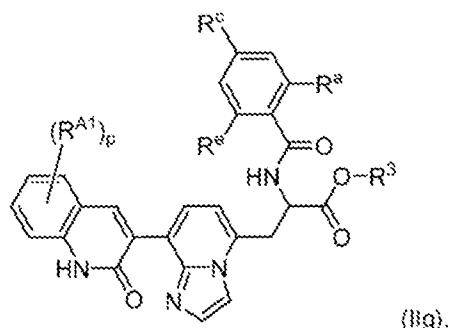


en la que cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre CR<sup>x1</sup> y N; en la que cada R<sup>x1</sup> se selecciona independientemente entre H y R<sup>A1</sup>.

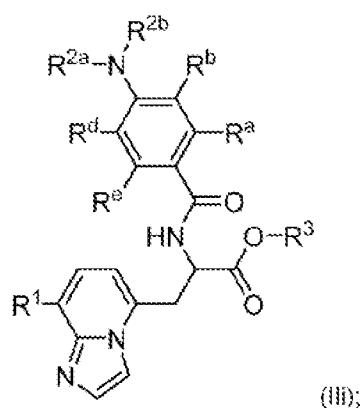
50 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:  
(i) fórmula (IIIf):



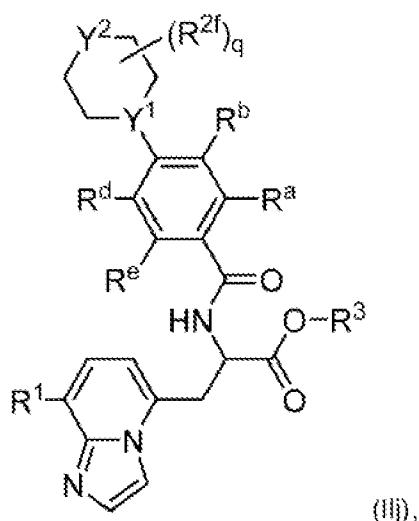
en la que cada  $R^{x1}$  se selecciona independientemente entre  $H$  y  $R^{A1}$ ;  
 (ii) fórmula (IIg):



en la que  $p$  se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;  
 (iii) fórmula (III):



(iv) fórmula (III):



en la que:

Y<sup>1</sup> se selecciona entre CR<sup>y1</sup> y N<sup>1</sup>

$Y^2$  se selecciona entre  $CB^{y^1}B^{y^1}N^{B^{y^2}}\Omega$  y  $S(\Omega)_2$ .

donde cada  $R^{y^1}$  se selecciona independientemente entre  $H$  y  $R^{2f}$ ; y

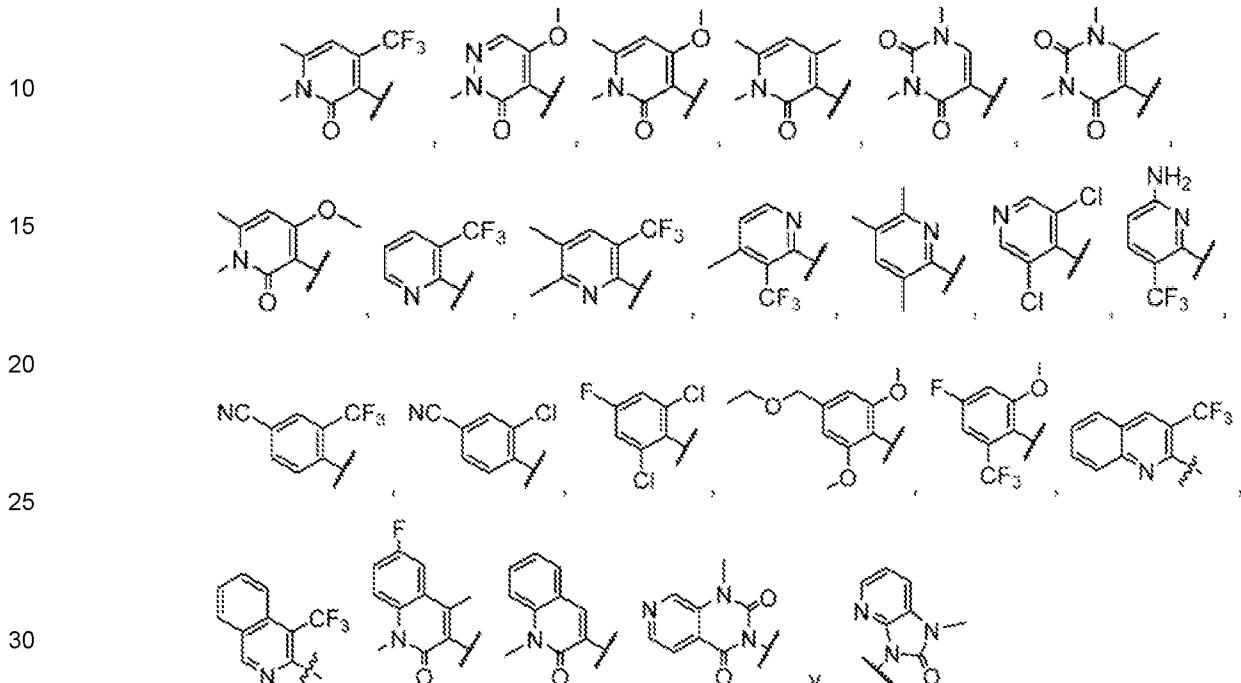
donde  $R^2$  se selecciona entre  $H$ ,  $alkilo$ ,  $C_{1-4}$  y  $h$ .

donde  $R^*$  se selecciona entre 11 y se selecciona entre 0, 1, 2 y 3.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona entre fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoxazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, quinazolindionilo, piridopirimidina-dionilo e imidazopiridinonilo; y en el que cada  $R^1$  está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $R^{A1}$ .

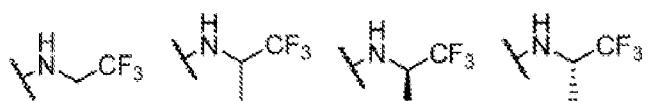
5

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de



6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>-,

35



40

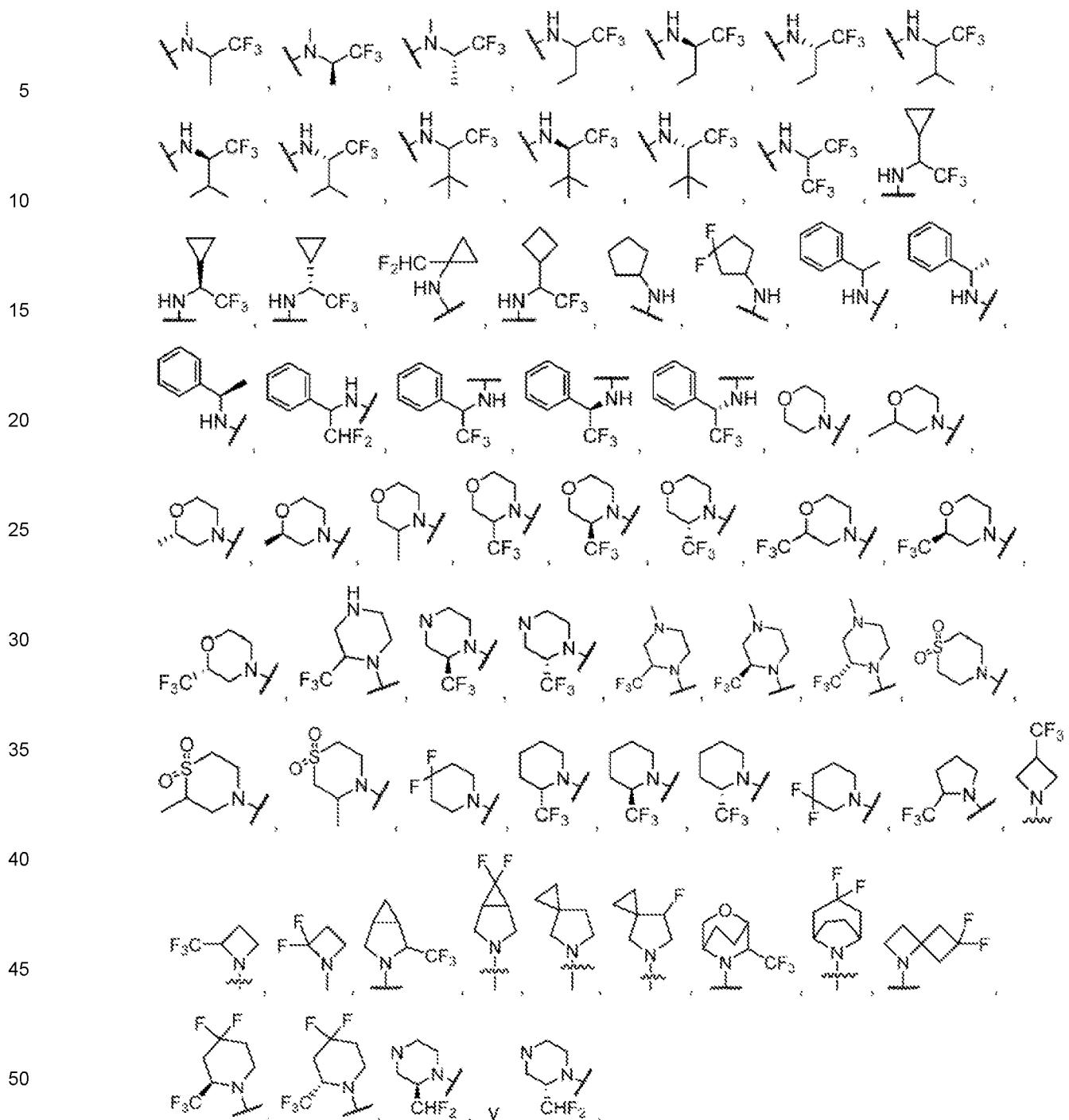
45

50

55

60

65



7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H.

55

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

60

65

