

AMIDAS DE IMIDAZOPIRIDINA SUSTITUIDAS Y SU USO

La presente solicitud se refiere a nuevas amidas de imidazopiridinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, al uso de los mismos por sí solos o en combinación para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades y a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y del sistema nervioso central, así como enfermedades metabólicas.

El adrenoreceptor α -2B (ADRA2B) pertenece al grupo de adrenoreceptores que son activados por los mensajeros naturales adrenalina y noradrenalina y son por lo tanto responsables de los efectos mediados por adrenalina y noradrenalina. El adrenoreceptor α -2B es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) asociado con la ruta de señalización inhibitoria de $G_{\alpha i}$.

El receptor se expresa centralmente en el cerebro y periféricamente en células del músculo vascular liso y media centralmente la retención de sodio así como la vasoconstricción periférica (Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2002; 283: R287-295). También se expresa altamente el receptor en el riñón (Clin Sci (Lond). 2005; 109(5):431-7), donde puede desempeñar un papel en la perfusión del riñón y la diuresis (International Journal of Cardiology 2004; 97:367-372).

Como ocurre con muchos receptores acoplados a proteína G, los agonistas endógenos también inducen la fosforilación dependiente de GRK (cinasa del receptor de la proteína G) en ADRA2B, lo que conduce a la desensibilización e internalización del receptor. Esta desensibilización e internalización del receptor, con la estimulación sostenida del receptor con el agonista, conduce a una activación disminuida de la cascada de señalización secundaria (activación de la proteína G) y, por lo tanto, a una respuesta reducida de la célula al agonista. En la variante genética DD de ADRA2B existe una delección de 3 ácidos glutámicos en el 3^{er} bucle intracelular del receptor, que reduce la fosforilación y la desensibilización del receptor inducido por agonista. Esto da como resultado la activación prolongada del receptor y la cascada de señal después de la estimulación agonista (Cell Commun Signal. 2011; 9(1):5).

Varios estudios han demostrado una asociación significativa de la variante DD de ADRA2B con la aparición de ciertas enfermedades. En la población normal, dependiendo de la etnia, el 20 – 30 % de las personas portan la variante DD del receptor. En pacientes con enfermedades cardíacas, la proporción de portadores de la variante DD aumenta a casi el 50 %. Por lo tanto, la variante DD se asocia

significativamente con la aparición de infartos de miocardio y muerte súbita cardiaca en humanos (J Am Coll Cardiol. 2003; 41(2):190-4; J Am Coll Cardiol. 2001; 37(6):1516-22). En base a los hallazgos in vitro de la actividad prolongada de la variante DD, se cree que la activación prolongada del receptor de la variante DD da como resultado una
5 función disminuida de los vasos coronarios pequeños y la disfunción endotelial. (Clin Sci (Lond). 2002; 103(5):517-24; Clin Sci (Lond). 2003; 104(5):509-20). Por lo tanto, el genotipo DD de ADRA2B se considera un factor de riesgo genético en las enfermedades antes mencionadas.

Además, la variante DD de ADRA2B se asocia significativamente con la
10 aparición de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Esto también parece ser debido a un mal funcionamiento de los vasos pequeños (Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(1):26-31). Estos estudios de asociación (datos genéticos) indican una importancia patomecanística del receptor ADRA2B, independientemente del genotipo, en las enfermedades isquémicas, especialmente en la cardiopatía isquémica.

También se asocia con la variante DD de ADRA2B la aparición de trastornos de
15 estrés postraumático (TEPT) debido a la mayor memoria de eventos traumáticos (Nat Neurosci. 2007; 10(9):1137-9; Neurobiol Learn Mem. 2014; 112:75-86). La noradrenalina está involucrada como un neurotransmisor en el procesamiento de los procesos de memoria emocional. Se cree que la variante DD del receptor ADRA2B da
20 como resultado una noradrenalina potenciada en respuesta a eventos emocionales, lo que da como resultado una mayor activación de la amígdala y una mayor memoria emocional. El aumento de la activación de la amígdala se correlaciona con la gravedad de los síntomas en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Li et al., Psychopharmacology 2015; Rasch et al PNAS 2009; van Stegeren, Acta Psychologica,
25 2008). Estos efectos están mediados por los receptores centrales ADRA2B y por transducción de señales noradrenérgicas influenciadas por ellos.

También se pudo demostrar una asociación de la variante DD con la aparición temprana de la diabetes tipo 2 (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 424–427).

La inhibición del receptor ADRA2B representa, por lo tanto, una opción de
30 tratamiento prometedora para las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y del sistema nervioso central, así como de las enfermedades metabólicas.

En el campo de las enfermedades cardiovasculares existe una gran necesidad de nuevos métodos de tratamiento. Incluso con las terapias disponibles hoy en día, la tasa de morbilidad y de mortalidad después de un infarto cardiaco todavía es alta. A pesar de
35 la rápida reperfusión de la arteria coronaria (reperfusión, intervención coronaria

percutánea (ICP)), la mortalidad por un infarto cardiaco es alta: 7 % - 11 % de los pacientes muere como consecuencia de un infarto y 22% de los pacientes busca atención hospitalaria en el plazo de un año por insuficiencia cardiaca como resultado del infarto (Freisinger et al., European Heart Journal (2014) 35, 979–988).

5 La interrupción del flujo sanguíneo durante un infarto de miocardio conduce a la muerte celular en la zona del área de suministro del vaso coronario correspondiente. Aunque generalmente se acepta que la reapertura del vaso ocluido, y por lo tanto la restauración del flujo sanguíneo, es esencial para rescatar el tejido cardiaco afectado, paradójicamente, el flujo sanguíneo reinstaurado también conduce a un daño tisular que
10 contrarresta el verdadero beneficio de la reperfusión. El 50% del tamaño final del infarto se puede atribuir a este llamado daño por reperfusión (Fröhlich et al, European Heart Journal 2013,34). El flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios pequeños (disfunción microvascular), a pesar de la reapertura de la oclusión real en el vaso epicárdico, contribuye al daño por reperfusión y, por lo tanto, al tamaño final del
15 infarto.

Se necesitan nuevas estrategias terapéuticas para reducir el tamaño del infarto y para mantener la función cardiaca para mejorar la supervivencia del paciente y para prevenir el desarrollo de una insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio.

El objetivo de la presente invención fue la identificación y facilitación de nuevos
20 compuestos de bajo peso molecular que actúan como potentes antagonistas del receptor ADRA2B y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y del sistema nervioso central así como enfermedades metabólicas.

Otro objetivo es identificar los antagonistas de ADRA2B para su uso en pacientes
25 con infarto de miocardio, en particular para la reducción del daño por reperfusión.

Los inhibidores de ADRA2B se describen, por ejemplo, en los documentos WO 03/008387 y WO2010/033393. Los documentos WO2009/47506 y WO2009/47522 se publican imidazopiridincarboxamidas como inhibidores de tirosina cinasa.

A partir del documento EP 1277754 se conocen derivados de imidazopiridina, que
30 actúan como inhibidores de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) y, por lo tanto, se pueden usar como agentes antitumorales.

El documento WO 2008/027812 describe imidazopiridinas y derivados de imidazopirimidina que actúan como ligandos del receptor cannabinoide, por ejemplo, ligandos CB2.

35 El documento WO 2008/134553 describe compuestos bicíclicos que se pueden

usar, entre otros, para el tratamiento del dolor.

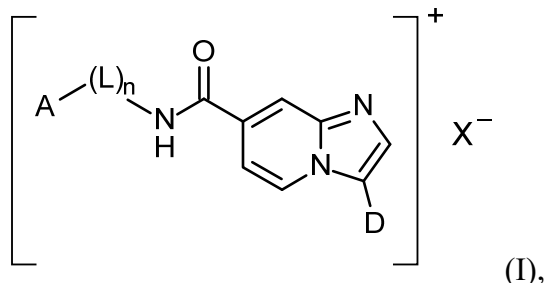
El documento WO 2014/009295 describe derivados de imidazopiridina como moduladores de la actividad de TNF.

En el estado de la técnica, sin embargo, no se describen las amidas de imidazopiridina descritas y definidas en este documento de acuerdo con la fórmula general (I) de la presente invención.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas que logran el objetivo de la presente invención.

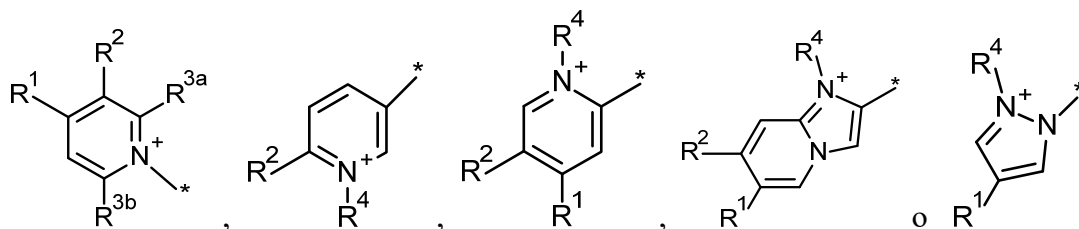
En particular, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de ADRA2B. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención, debido a su buena solubilidad, son adecuados para formas de administración parenteral (Farmacopea Europea, sexta edición, texto básico (Ph.Eur. 6.0), p. 1024) y abren así nuevas opciones de tratamiento. Por lo tanto, los compuestos mencionados son particularmente adecuados para la terapia aguda, como la administración aguda durante la intervención coronaria percutánea, así como otras situaciones agudas que pueden conducir a una disminución de la perfusión y daño a los órganos (corazón, riñón, cerebro).

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula (I)



en la que

A es un aza-heteroaromático con carga positiva de la fórmula



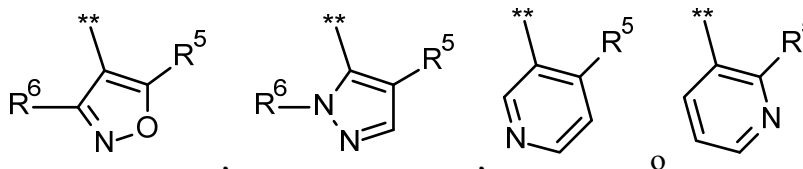
en las que

* indica el punto de unión,

R¹, R², y R^{3a}, R^{3b} independientemente uno de otro, son un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, amino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, mono-(C₁-C₄)-alquilamino, di-(C₁-C₄)-alquilamino, fenoxi y piperidin-1-ilo,

en donde fenoxi y piperidin-1-ilo pueden ser sustituidos por (C₁-C₄)-alquilo y / o flúor y en donde los grupos alquilo en (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, mono-(C₁-C₄)-alquilamino y di-(C₁-C₄)-alquilamino pueden ser sustituidos hasta cinco veces por flúor, R⁴ es (C₁-C₄)-alquilo, que puede ser sustituido hasta cinco veces por flúor, o es un grupo de la fórmula CH₂CN, CH₂CONH₂,

D es un heteroaromático de la fórmula



en las que

** indica el punto de unión,

R⁵ y R⁶ independientemente uno de otro, son hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo o (C₁-C₄)-alcoxi,

en donde (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alcoxi cada uno puede ser sustituido hasta cinco veces por flúor,

L es CH₂,

n es el número 0, 1, 2 o 3 y

X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable,

y los solvatos, sales y solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

La presente invención también comprende formas convenientes de los compuestos de la presente invención, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, y / o coprecipitados.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención ya están presentes en forma de sal, pero aún pueden formar otras sales de adición. Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, son los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos y son los compuestos abarcados por la fórmula (I) en lo sucesivo denominados ejemplos de realización y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, en la medida en que los compuestos abarcados por la fórmula (I) y mencionados a continuación ya no sean las sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También se comprenden las sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que

se pueden usar, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánica o inorgánica de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

5 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o "ácido mineral", por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido disulfúrico, ácido fosfórico o
10 ácido nítrico, o con un ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido acetoacético, ácido pirúvico, ácido trifluoroacético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido benzoico, ácido salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)ácido benzoico, ácido canfórico, ácido cinámico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido diglucónico, 3-hidroxi-2-ácido naftoico,
15 ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido péctico, 3-ácido fenilpropiónico, ácido piválico, 2-ácido hidroxietanosulfónico, ácido itacónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido
20 esteárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido adipico, ácido algínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido D-glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido gluco-heptanoico, ácido glicerofosfórico, ácido aspártico, ácido sulfosalicílico o ácido tiociánico.

Además, el experto en la técnica sabe que las sales de adición de ácido de los
25 compuestos reivindicados se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico correspondiente mediante una serie de métodos conocidos. La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como una mezcla de estas sales en cualquier proporción.

30 Aniones fisiológicamente aceptables en el contexto de la presente invención son los aniones de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico,
35 ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido tartárico,

ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Se prefieren los aniones de los siguientes ácidos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fórmico. Particularmente preferidos son los aniones de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido fórmico.

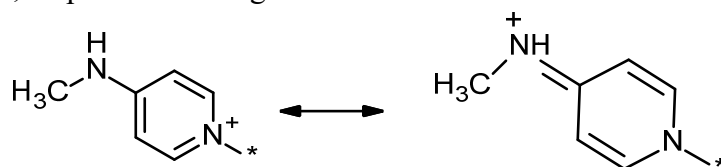
5 Los solvatos en el contexto de la invención se describen como las formas de los compuestos de la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido a través de la coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos donde la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

10 Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en distintas formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o si corresponde, como isómeros conformacionales (enantiómeros y / o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos.

15 Los constituyentes homogéneos estereoisoméricamente pueden aislarse de tales mezclas de enantiómeros y / o diastereómeros de forma conocida; preferentemente se usan procesos de cromatografía con este fin, especialmente la cromatografía HPLC en una fase de separación aquiral o quiral. En el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales, la separación también se puede hacer en forma alternativa
20 mediante sales diastereoméricas usando bases de aminas quirales.

Si los compuestos de la invención pueden existir en forma tautomérica, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

En el caso de los compuestos de la fórmula (I) según la invención, además de la fórmula A mostrada, los aza-heteroaromáticos cargados positivamente también pueden
25 estar presentes en las respectivas estructuras límite mesoméricas, que deben incluirse en la representación A, en particular la siguiente estructura límite:



Los compuestos de la fórmula general (I) pueden estar presentes como variantes isotópicas. Por lo tanto, la invención comprende una o más variantes isotópicas de los
30 compuestos de la fórmula general (I), en particular compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I).

El término "variante isotópica" de un compuesto o reactivo se define como un compuesto que tiene una parte no natural de uno o más de los isótopos que constituyen

dicho compuesto.

El término "variante isotópica del compuesto de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I) que tiene una parte no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

5 Por el término "parte no natural" se entiende una parte de dicho isótopo que es mayor que su frecuencia natural. Las frecuencias naturales de los isótopos que se utilizarán en este contexto se pueden encontrar en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

10 Ejemplos de tales isótopos son isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}I .

Con respecto al tratamiento y / o la profilaxis de los trastornos aquí especificados, la(s) variante(s) isotópica(s) de los compuestos de la fórmula general (I) contienen preferiblemente deuterio ("compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) que incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles, por ejemplo, en estudios de distribución tisular de fármacos y / o sustratos. Estos isótopos son particularmente preferidos debido a su facilidad de instalación y detectabilidad. En un compuesto de fórmula general (I) se pueden incorporar isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C . Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuadas para su uso en aplicaciones de imagenología in vivo. Los compuestos que contienen deuterio y ^{13}C de la fórmula general (I) se pueden usar en el transcurso de estudios preclínicos o clínicos en análisis de espectrometría de masas.

25 Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar generalmente por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y / o ejemplos explicados en este documento, reemplazando un reactivo con una variante isotópica del reactivo, preferiblemente un reactivo que contiene deuterio. Dependiendo de los sitios de deuteración deseados, en algunos casos, el deuterio a partir de D_2O se puede incorporar directamente en los compuestos o reactivos que se pueden usar para la síntesis de dichos compuestos. Un reactivo útil para incorporar deuterio a las moléculas es también el gas deuterio. Una ruta rápida para la incorporación de deuterio es la deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos. Para el intercambio directo de hidrógeno por deuterio en hidrocarburos funcionales, también se pueden usar catalizadores metálicos (es decir,

Pd, Pt y Rh) en presencia de gas deuterio. Diversos reactivos y bloques de construcción deuterados están disponibles comercialmente en compañías tales como C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EEUU; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EEUU.

5 El término "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en el que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es más alta que la frecuencia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. En particular,
10 en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I), la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es superior al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente mayor que 90%, 95%, 96% o 97%, incluso más preferiblemente mayor que 98% o 99% en esta posición o estas posiciones. Se entiende que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada
15 es independiente de la frecuencia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

Incorporando selectivamente uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I), se pueden alterar las propiedades físico-químicas (tales como acidez [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], alcalinidad [C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], lipofilia [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984,
20 19(3), 271]) y / o el perfil metabólico de la molécula y causar los cambios en la relación de los compuestos originales a metabolitos o de las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden dar lugar a ciertos beneficios terapéuticos y, por lo tanto, se pueden preferir en determinadas circunstancias. Se ha informado sobre la disminución de las tasas metabólicas y el cambio de metabolismo, en el que cambia la proporción de
25 metabolitos (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al compuesto original y a los metabolitos pueden tener consecuencias importantes en términos de farmacodinamia, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, el reemplazo de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito indeseable o
30 tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo Nevirapin: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir la velocidad de la eliminación sistémica. Esto aumenta la vida media biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluyen la
35 capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos

y niveles mínimos elevados. Dependiendo de la relación farmacocinética / farmacodinámica del compuesto particular, esto podría dar lugar a efectos secundarios menores y a una eficacia mayor. Ejemplos de este efecto deuterio son ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363). También se han informado otros casos en los que la disminución de las tasas de metabolismo resulta en un aumento en la exposición al fármaco sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (por ejemplo Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que exhiben este efecto pueden tener requisitos de dosificación reducidos (por ejemplo, menor cantidad de dosis o dosis más bajas para lograr el efecto deseado) y / o pueden llevar a cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener varios puntos de ataque potenciales para el metabolismo. Con el fin de optimizar los efectos descritos anteriormente sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, se pueden seleccionar compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) con un patrón específico de uno o varios intercambios deuterio-hidrógeno. En particular, el átomo (los átomos) de deuterio del (de los) compuesto(s) que contiene(n) deuterio de la fórmula general (I) está / están unidos a un átomo de carbono y / o está / están en las posiciones del compuesto de la fórmula general (I) que son puntos de ataque de enzimas metabolizantes como es por ejemplo el citocromo P₄₅₀.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere aquí a los compuestos que pueden en sí mismos ser activos o inactivos desde el punto de vista biológico, pero que se convierten al estar presentes en el cuerpo en compuestos de la invención (por ejemplo, mediante una vía metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los sustituyentes se definen de la siguiente forma:

En el contexto de la invención alquilo o (C₁-C₄)-alquilo representa un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan preferiblemente: metilo, etilo, n-propilo isopropilo n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo. Los preferidos son metilo, etilo e isopropilo. Se prefiere particularmente metilo.

En el contexto de la invención alcoxi o (C₁-C₄)-alcoxi representa un radical alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan preferiblemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi. Los

preferidos son metoxi y etoxi. Se prefiere particularmente metoxi.

En el contexto de la presente invención mono-(C₁-C₄)-alquilamino representa un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y de preferencia, se pueden mencionar los siguientes:

5 metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino y *terc*-butilamino. Se prefiere particularmente metilamino.

En el contexto de la presente invención di-(C₁-C₄)-alquilamino representa un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena recta o ramificada idénticos o diferentes, con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y de preferencia, se

10 pueden mencionar los siguientes: *N,N*-dimetilamino, *N,N*- dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N-n*-butil-*N*-metilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino. Se prefiere particularmente dimetilamino.

Cuando están sustituidos los radicales en los compuestos de acuerdo con la

15 invención, los radicales pueden, a menos que se especifique lo contrario, ser monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, el significado es independiente entre sí para todos los radicales que aparecen repetidamente. Se prefiere la sustitución con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Se da una preferencia muy particular a la sustitución con un sustituyente.

20 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibir, retrasar, detener, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, reprimir o curar una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o el desarrollo, transcurso o evolución de tales estados y / o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se utiliza aquí como sinónimo del término "tratamiento".

25 Los términos "prevención", "profilaxis" y "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de tales estados y / o síntomas de tales estados.

30 El tratamiento o prevención de una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud puede ser parcial o completo.

En el contexto de la presente invención, se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en la que

R^1 , R^2 , y R^{3a} , R^{3b} son independientemente uno de otro un grupo seleccionado entre

35 hidrógeno, etilamino, dimetilamino, metilamino, amino, metilo, etilo, trifluorometilo, t-

butilo, isopropilo fenoxi o piperidin-1-ilo,

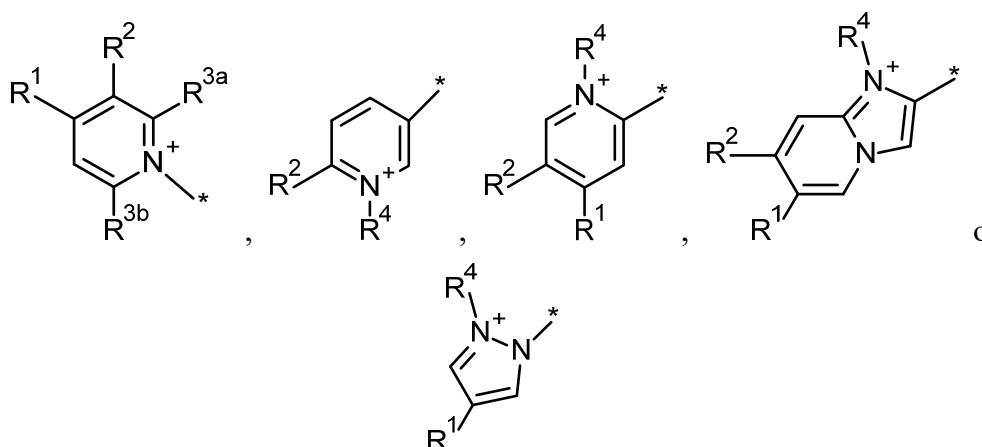
R^4 es metilo,

R^5 y R^6 son independientemente uno de otro hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o metoxi,

5 n representa el número 1 o 2,

X^- es bromuro, cloruro o formiato y

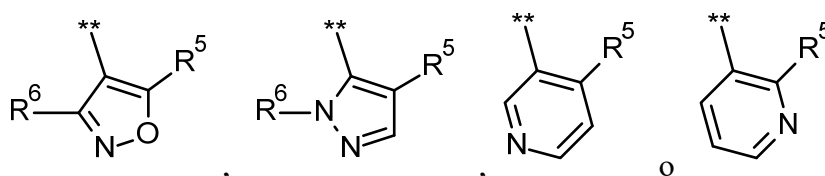
A es un aza-heteroaromático con carga positiva de la fórmula



10 en la que

* indica el punto de unión,

D es un heteroaromático de la fórmula



en la que

15 ** indica el punto de unión y

L es CH_2

y sus solvatos, sales y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I) en la que

20 R^1 es hidrógeno o metilamino,

R^2 es hidrógeno o metilo,

R^{3a} , R^{3b} son hidrógeno,

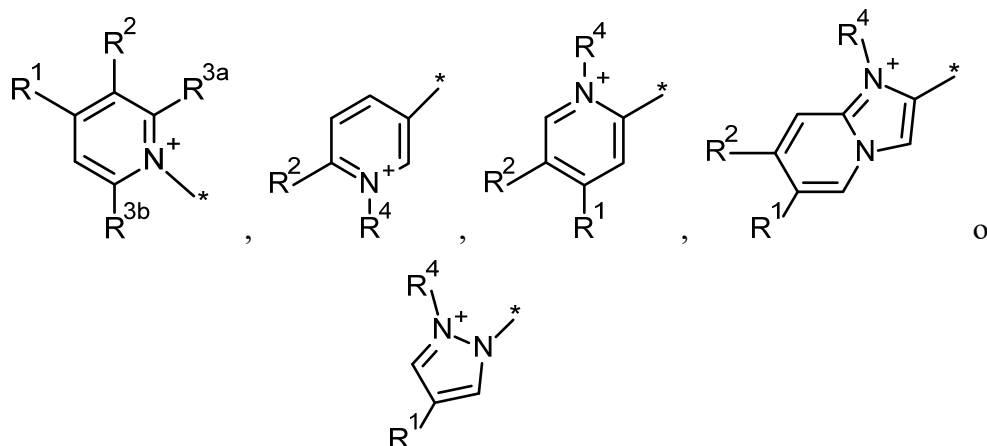
R^4 es metilo,

R^5 y R^6 son independientemente uno de otro metilo, metoxi o hidrógeno,

25 n representa el número 1 o 2,

X^- es bromuro, cloruro o formiato y

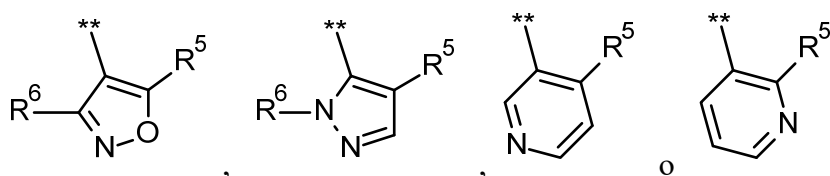
A es un aza-heteroaromático con carga positiva de la fórmula



en la que

5 * indica el punto de unión,

D es un heteroaromático de la fórmula



en la que

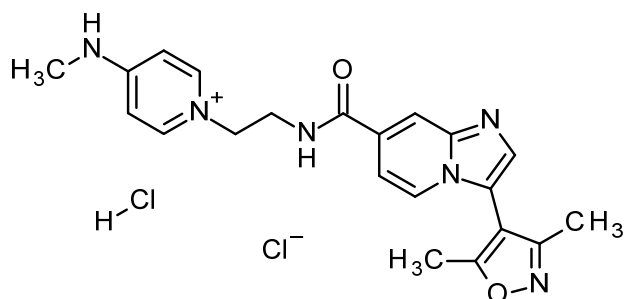
** indica el punto de unión y

10 L es CH₂,

y sus solvatos, sales y solvatos de las sales.

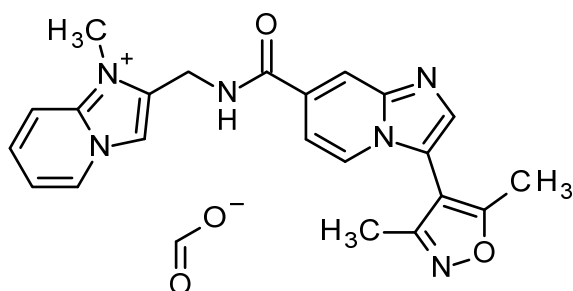
En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de la fórmula general (I) seleccionados del grupo que consiste en

15 clorhidrato de cloruro de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-4-(metilamino)piridinio

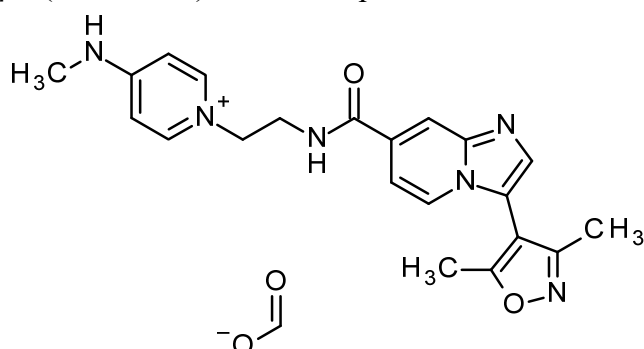


2-[({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)metil]-1-metilimidazo[1,2-a]formiato de piridin-1-io

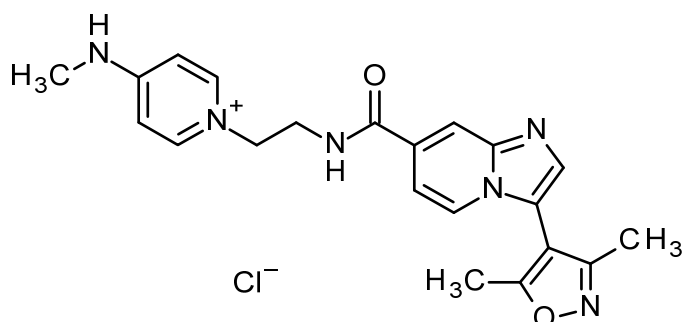
14



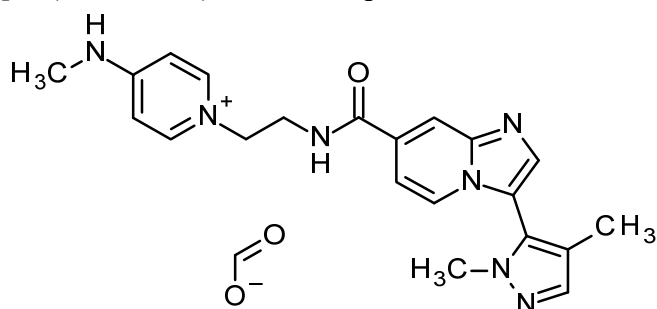
Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



5 Cloruro de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio



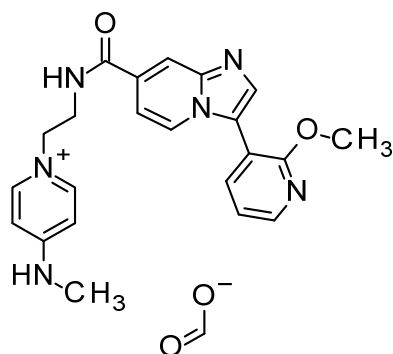
Formiato de 1-[2-({[3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



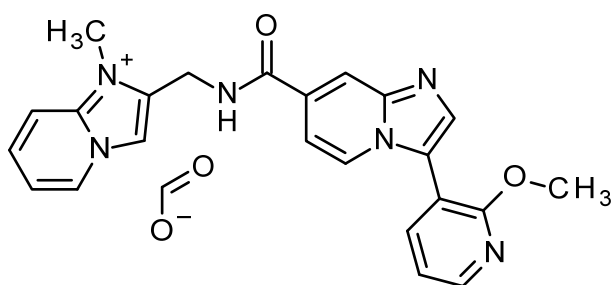
10

Formiato de 1-[2-({[3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio

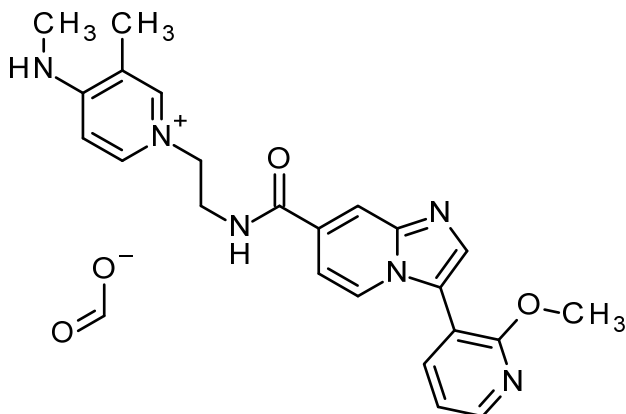
15



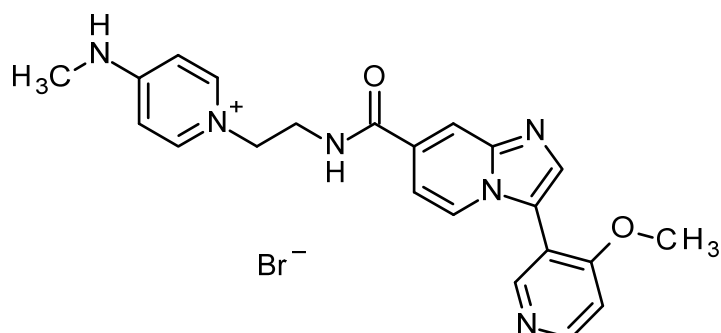
2-[(3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)metil]-1-metilimidazo[1,2-a]formiato de piridin-1-io



5 Formiato de 1-[2-(3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-3-metil-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



Bromuro de 1-[2-(3-(4-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio

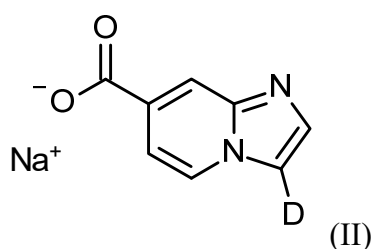


10

y sus solvatos, sales y solvatos de las sales.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la invención caracterizado porque

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) o su ácido carboxílico
5 correspondiente



en la que D tiene el significado antes mencionado, en un disolvente inerte con un agente de condensación tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina con un
10 compuesto de la fórmula (III)



en el que A, L y n tienen el significado antes mencionado.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, tricloroetileno, 15 cloroformo o clorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter dimetílico de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilénurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o 20 piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere diclorometano, tetrahydrofurano o piridina. Se prefiere particularmente diclorometano.

Los agentes de condensación adecuados para la formación de amida en la etapa de procedimiento (II) + (III) → (I) son, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de 25 *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), 1 compuestos de 1,2-oxazolio tales como sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3 o perclorato de 2-*terc-butilo*-5-metil-oxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido propanofosfónico (T3P), 1-cloro-*N,N*,2-trimetil prop-1-en-1- 30 amina, éster dietílico del ácido fosfónico de ciano, cloruro de fosforilo de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio,

hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU),
 5 hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), opcionalmente en combinación con otros excipientes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu). Se prefieren EDC, HATU, DCC y T3P. Se prefiere particularmente EDC.

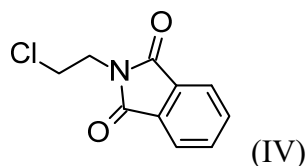
10 Las bases adecuadas para la formación de amida en la etapa de procedimiento (II) + (III) → (I) son, por ejemplo, carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio o bicarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas, tales como trialquilaminas, por ejemplo trietilamina (TEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP). Se prefieren
 15 DMAP, TEA y DIPEA. Se prefiere particularmente DMAP.

Las condensaciones (II) + (III) → (I) se llevan a cabo generalmente en un rango de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente 0 °C a +60 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). Generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica.

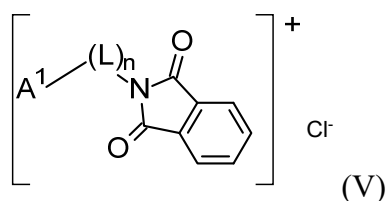
20 Alternativamente, el carboxilato de fórmula (II) también se puede convertir primero en el cloruro de ácido carboxílico correspondiente y esto luego se hace reaccionar directamente o en una reacción separada con un compuesto de la fórmula (III) a los compuestos de la invención. La formación de cloruros de ácido carboxílico a partir de ácidos carboxílicos se lleva a cabo mediante métodos conocidos por los
 25 expertos, por ejemplo, mediante el tratamiento de (II) o el correspondiente ácido carboxílico libre con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo o cloruro de oxalilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo en presencia de piridina y opcionalmente con la adición de dimetilformamida, opcionalmente en un disolvente inerte adecuado.

En el caso de las condensaciones (II) + (III) → (I), el tipo de purificación
 30 determina qué contraanión X⁻ se obtiene en los compuestos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, si el producto bruto se purifica por HPLC preparativa, usando como eluyente agua que contiene ácido fórmico, se obtienen formiatos. Por otro lado, por ejemplo, si el producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con funcionalidad amina (compañía Biotage, SNAP NH-Cartridge) se obtienen
 35 cloruros o bromuros, dependiendo de la ruta sintética. Si la alquilación de A¹ se llevó a

cabo con cloroetilamina protegida con ftalimida (IV)



en el bloque de construcción (V)



5 de acuerdo con la ecuación de reacción



y la subsiguiente desprotección con ácido clorhídrico (véase también el Esquema 1), se obtienen cloruros.

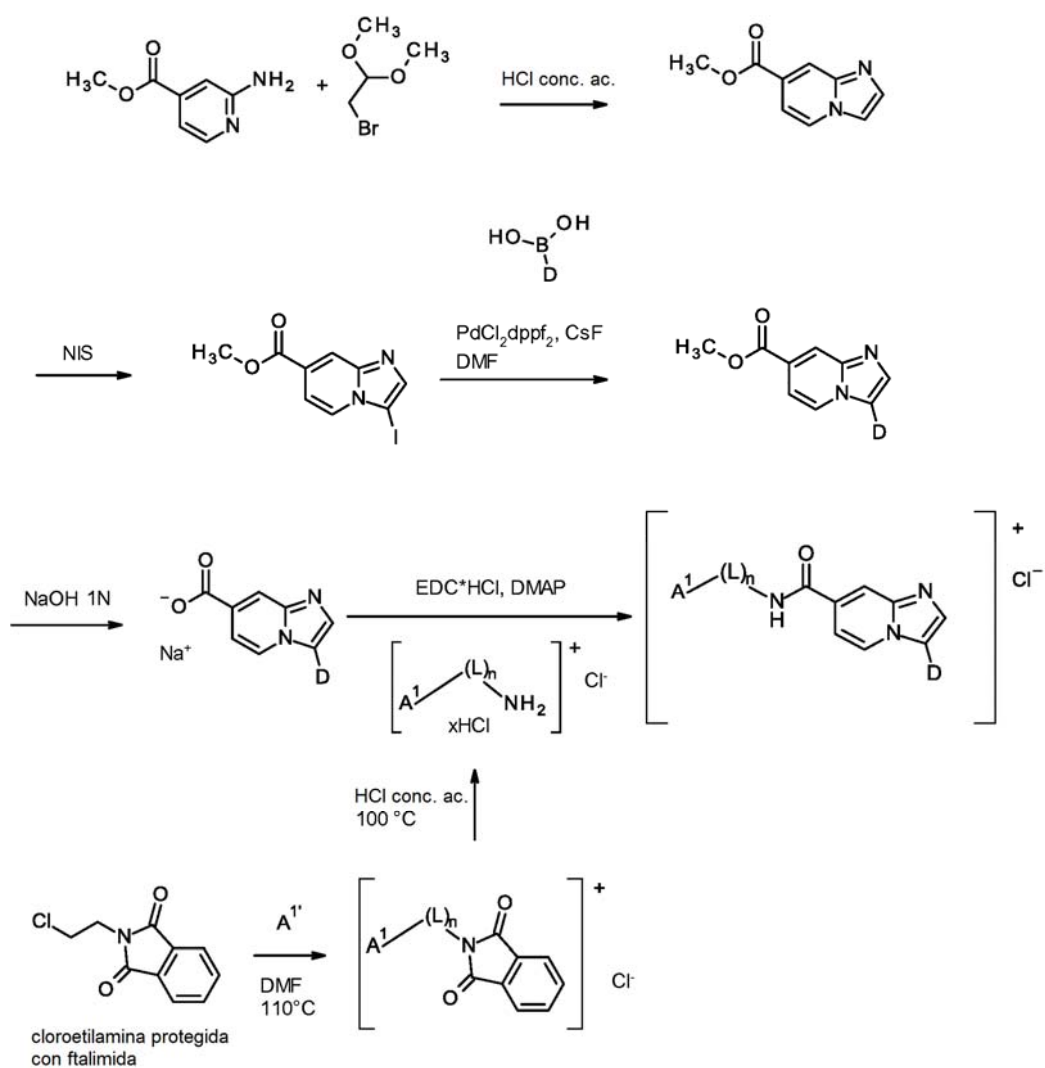
Si la alquilación se llevó a cabo con un bromuro correspondiente y la escisión del
 10 grupo protector con bromuro de hidrógeno, se obtienen bromuros. Los contraaniones restantes fisiológicamente aceptables se pueden obtener a partir de formiatos, cloruros o bromuros por medio de intercambiadores de iones.

Los compuestos utilizados están disponibles comercialmente, o son conocidos a
 15 partir de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía.

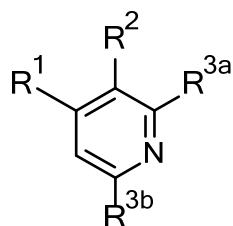
El procedimiento general se ejemplifica en el siguiente esquema (Esquema 1):

Esquema 1:

19

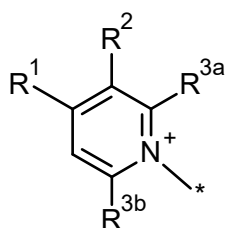


en el que A^{1'} es



5

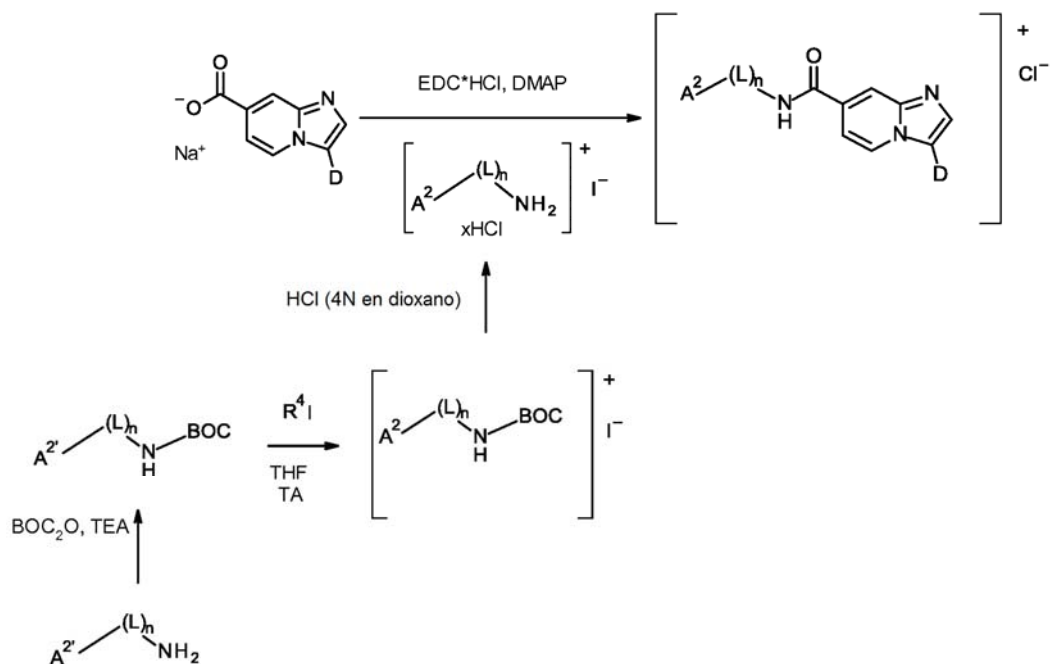
y A¹ es



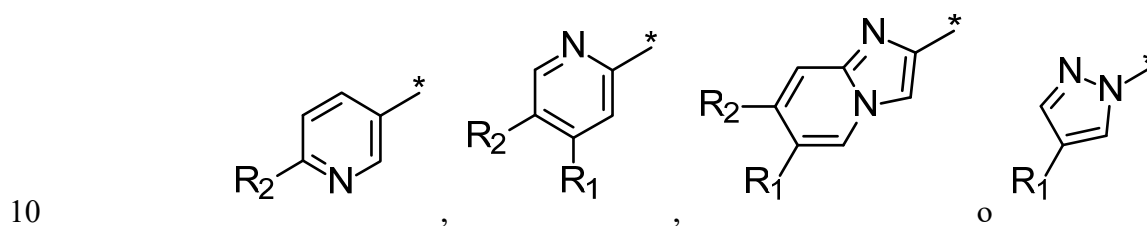
y *, L, n, D, R¹, R², R^{3a} y R^{3b} tienen el significado dado anteriormente.

Otro procedimiento general se ejemplifica en el siguiente esquema (Esquema 2):

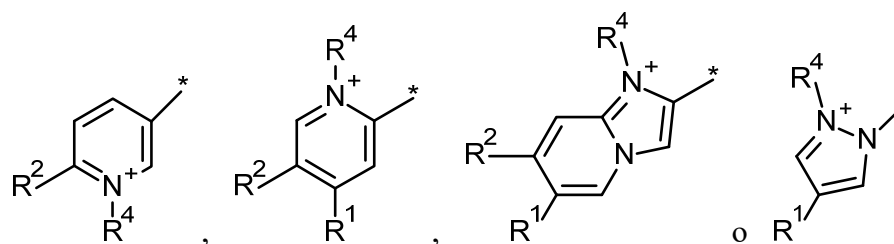
5 Esquema 2:



en el que A^{2l} es



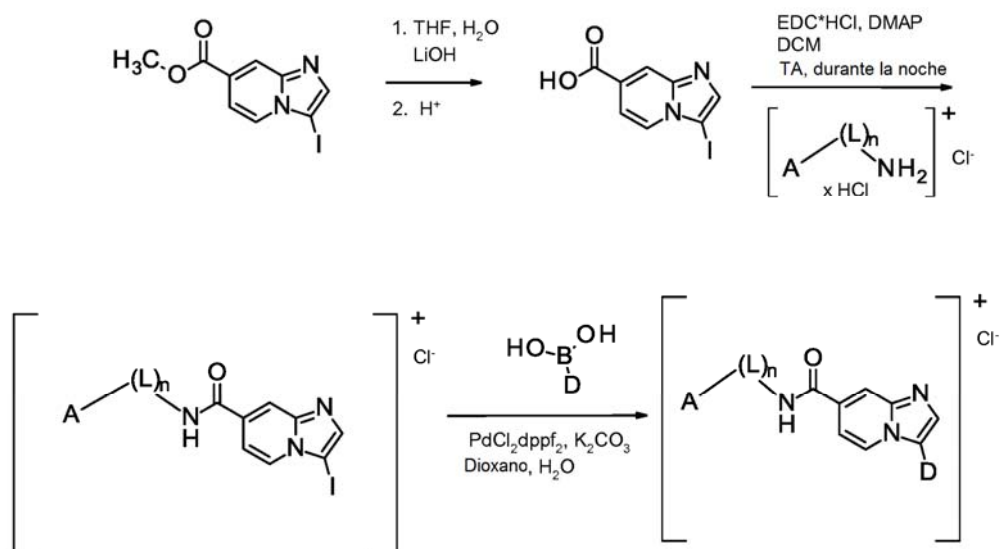
A² es



y *, L, n, D, R¹, R² y R⁴ tienen el significado dado anteriormente.

15 Una variante de un procedimiento alternativo se muestra en el Esquema 3:

Esquema 3:



5 en el que A, L, n, y D tienen el significado dado anteriormente. El compuesto $[A(L)_nNH_2xHCl]^+Cl^-$ se obtuvo como se describió anteriormente.

Las instrucciones detalladas también se encuentran en la sección experimental en el párrafo sobre la preparación de compuestos de partida e intermedios.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para el tratamiento de la profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes, químicamente estables del receptor ADRA2B y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, en particular trastornos cardiovasculares, nefrológicos, neurológicos y del sistema nervioso central.

20 En el sentido de la presente invención, deben entenderse como enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, las siguientes enfermedades: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, hipertensión arterial, trastorno coronario, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, disfunción microvascular coronaria, obstrucción microvascular, fenómeno de no reflujo, shock, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, arritmias auriculares y ventriculares, ataques transitorios e isquémicos, accidente cerebrovascular, derrame cerebral isquémico y hemorrágico, pre-eclampsia, enfermedad cardiovascular inflamatoria, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos circulatorios

periféricos, enfermedad arterial periférica, síndrome de Raynaud primario y secundario, trastornos de la microcirculación, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, trastornos tromboembólicos, formación de edemas como el edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema
5 relacionado con insuficiencia cardíaca, así como restenosis como después de terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTP), trasplantes de corazón y operaciones de bypass, así como daños micro y macrovasculares (Vasculitis), lesiones por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia de miocardio, disfunción endotelial,
10 enfermedades vasculares periféricas y cardíacas.

En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" comprende también tipos de enfermedades específicas o relacionadas con la misma, tales como, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía
15 isquémica, cardiomiopatía dilatada, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos
20 de válvula cardíaca combinados, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca del diabético, cardiomiopatía del alcohólico, trastornos de almacenamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con función sistólica disminuida (HFrEF insuficiencia cardíaca
25 sistólica).

En el sentido de la presente invención, el término "arritmias auriculares y ventriculares" también comprende enfermedades más específicas o relacionadas, tales como: fibrilación auricular, fibrilación auricular paroxística, fibrilación auricular intermitente, fibrilación auricular permanente, aleteo auricular, arritmia sinusal,
30 taquicardia sinusal, heterotopia pasiva, heterotopia activa, sístoles de escape, extrasístole, trastornos de la conducción cardíaca, síndrome del seno enfermo, seno carotídeo hipersensible, taquicardias, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia de reentrada atrioventricular, síndrome de WPW (Wolff-Parkinson-White), taquicardia Mahaim, vía accesoria oculta, taquicardia de reentrada permanente de la
35 unión, taquicardia auricular focal, taquicardia ectópica de unión, taquicardia de

reentrada auricular, taquicardia ventricular, aleteo ventricular, fibrilación ventricular, muerte cardíaca repentina.

En el sentido de la presente invención, el término "enfermedad cardíaca coronaria" también comprende enfermedades más específicas o relacionadas, tales como: cardiopatía isquémica, angina de pecho estable, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI por sus siglas en inglés), infarto al miocardio con elevación de segmento ST (STEMI por sus siglas en inglés), daño isquémico al miocardio, arritmia cardíaca e infarto de miocardio.

En el sentido de la presente invención, se entienden por enfermedades del sistema nervioso central y neurológico o por enfermedad nerviosa central y neurológica, por ejemplo, las siguientes enfermedades: ataques transitorios e isquémicos, ataque cerebral, derrame isquémico y hemorrágico, depresión, trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, polineuropatía, polineuropatía diabética, hipertensión relacionada con el estrés.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la profilaxis y / o el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (PCKD por sus siglas en inglés) y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal aguda y crónica, así como de fallo de los riñones aguda y crónica.

En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia renal aguda" incluye manifestaciones agudas de enfermedad renal, de fallo de los riñones y / o de insuficiencia renal con y sin necesidad de diálisis, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas, como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, hipovolemia (por ejemplo deshidratación, pérdida de sangre), shock, glomerulonefritis aguda, síndrome urémico hemolítico (SUH), catástrofe vascular (trombosis arterial o venosa o embolia), embolismo de colesterol, riñón agudo de Bence-Jones en plasmocitoma, obstrucciones supravesicales o subvesicales de drenaje agudas, trastornos renales inmunológicos tales como rechazo de trasplante renal y trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, dilatación tubular, hiperfosfatemia y / o trastornos renales agudos, que se pueden caracterizar por la necesidad de diálisis, así como resecciones renales parciales, deshidratación por diuresis forzada, aumento incontrolado de la presión arterial con hipertensión maligna, obstrucción e infección del tracto urinario y amiloidosis y trastornos sistémicos con afectación glomerular, como

enfermedades sistémicas reumatológicas-inmunológicas, tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal, así como la enfermedad renal intersticial aguda inducida por un agente de contraste de rayos X, así como la enfermedad renal
5 intersticial aguda inducida por fármacos.

En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia renal crónica" incluye manifestaciones crónicas de enfermedad renal, de fallo de los riñones y / o de insuficiencia renal con y sin necesidad de diálisis, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas, como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica,
10 uropatía obstructiva, glomerulopatías, proteinuria glomerular y tubular, edemas renales, hematuria, glomerulonefritis primaria, secundaria y crónica, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, síndrome de Alport, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, trastornos nefropáticos como la enfermedad renal congénita y primaria, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como rechazo de
15 trasplante renal, trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefrocleriosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se pueden caracterizar diagnósticamente, por ejemplo, como resultado de la reducción anormal de eliminación de creatinina y / o agua, de los niveles anormalmente elevados de urea en la sangre, de nitrógeno, de potasio y / o creatinina,
20 de la actividad alterada de enzimas renales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de la orina alterada o producción de orina, del aumento de la microalbuminuria, de la microalbuminuria, de lesiones en glomérulos y arteriolas, de la dilatación tubular, de la hiperfosfatemia y / o la necesidad de diálisis, así como en el carcinoma de células renales, después de resecciones renales parciales, deshidratación
25 por diuresis forzada, aumento incontrolado de la presión arterial con hipertensión maligna, obstrucción e infección del tracto urinario y amiloidosis y trastornos sistémicos con afectación glomerular, como enfermedades sistémicas reumatológicas-inmunológicas, tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal.
30 Además, la enfermedad renal intersticial aguda inducida por un agente de contraste de rayos X, así como la enfermedad renal intersticial aguda inducida por fármacos, síndrome metabólico y dislipidemia. La presente invención también abarca el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y / o la profilaxis de secuelas de insuficiencia renal, tales como edema pulmonar, insuficiencia cardíaca,
35 uremia, anemia, desequilibrios electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia)

y trastornos en el metabolismo óseo y de los carbohidratos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y / o la profilaxis de la hipertensión pulmonar arterial (HPA) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar grave (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillo), fibrosis quística (FQ), síndrome coronario agudo (SCA), inflamación de miocardio (miocarditis) y otras enfermedades cardíacas autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, miocardiopatía), shock cardiogénico, aneurismas, sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades inflamatorias oculares.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y / o la profilaxis de trastornos asmáticos de distinta gravedad con características intermitentes o persistentes (asma refractivo, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por medicamentos o polvo), distintas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiolitis obliterante, bronquiectasis, neumonía, neumonía intersticial idiopática, enfermedad del pulmón de granjero y relacionadas, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (que incluye rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotórica y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, fiebre del heno) y pólipos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y / o la profilaxis de trastornos fibróticos de los órganos internos tales como, por ejemplo, el pulmón, corazón, riñón, médula espinal y especialmente el hígado, de fibrosis dermatológicas y de trastornos oculares fibróticos. En el sentido de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" incluye en particular trastornos tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de endomiocardio, cardiomiopatía, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico como resultado de la diabetes, fibrosis de médula espinal y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica (incluso después de intervenciones quirúrgicas), nevus, retinopatía del diabético, vitroretinopatía proliferativa.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y / o la profilaxis de dislipemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de las concentraciones de triglicéridos posprandiales en plasma, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), trastornos metabólicos (diabetes tipo 1 y tipo 2, síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad), nefropatía y neuropatía, cáncer (cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de la médula ósea, leucemia, liposarcoma, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, páncreas, pulmones, riñones, uréteres, próstata y del tracto genital así como tumores malignos del sistema linfoproliferativo, como, por ejemplo, el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin), de enfermedades del tracto gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, pruritis anal, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), trastornos cutáneos (enfermedades alérgicas de la piel, psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, múltiples formas de dermatitis, queratitis, bulosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de trastornos del esqueleto óseo y articulaciones y musculoesqueléticos (múltiples formas de artritis, múltiples formas de artropatía, esclerodermia así como otras enfermedades con un componente inflamatorio o inmunológico, como, por ejemplo, síndrome paraneoplásico, en reacciones de rechazo después del trasplante de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis, especialmente en heridas crónicas.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención son además adecuados para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas tales como, por ejemplo, Glaucoma, glaucoma normotensivo, hipertensión ocular y sus combinaciones, de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD por sus siglas en inglés), AMD seca o no exudativa, AMD húmeda o exudativa o neovascular, neovascularización coroidea (CNV), desprendimiento de retina, retinopatía diabética, cambios atróficos del epitelio pigmentario de la retina (RPE por su sigla en inglés), cambios hipertróficos del epitelio pigmentario de la retina (RPE), edema macular diabético, retinopatía diabética, oclusión de ramas venosas de la retina, oclusión coroidal de las venas de la retina, edema macular, edema macular por oclusión de la vena retiniana, angiogénesis en la parte frontal del ojo, como la angiogénesis corneal, por ejemplo, después de la queratitis, el trasplante de córnea o la queratoplastia, angiogénesis corneal debido a la hipoxia (uso extenso de lentes de contacto), pterigio

conjuntiva, edema subretiniano y edema intrarretiniano.

Además, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y / o la profilaxis del aumento de la presión intraocular y la presión intraocular alta como resultado de un hifaema traumático, de un edema
5 periorbital, de la retención viscoelástica postoperatoria, de la inflamación intraocular, del uso de corticosteroides, bloqueo pupilar o causas idiopáticas así como aumento de la presión intraocular después de la trabeculectomía y debido a los aditivos preoperatorios.

Debido a sus propiedades bioquímicas y farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y / o la
10 profilaxis de la insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con función sistólica disminuida (HFrEF insuficiencia cardíaca sistólica), trastorno coronario, angina de pecho estable e inestable, isquemia de
15 miocardio, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI por sus siglas en inglés), infarto al miocardio con elevación de segmento ST (STEMI por sus siglas en inglés), daño isquémico al miocardio, infarto de miocardio, disfunción microvascular coronaria, obstrucción microvascular, fenómeno de no reflujo, ataques transitorios e isquémicos, derrame cerebral isquémico y
20 hemorrágico, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos circulatorios periféricos, enfermedad arterial periférica, síndrome de Raynaud primario y secundario, trastornos de la microcirculación, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, restenosis como después de terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias
25 transluminales percutáneas (ACTP), lesiones por reperfusión, disfunción endotelial, miocardiopatía isquémica, insuficiencia renal y nefropatías e hipertensión relacionada con el estrés.

Las enfermedades mencionadas anteriormente bien caracterizadas en los humanos también pueden aparecer con una etiología comparable en otros mamíferos y se pueden
30 tratar de igual forma con los compuestos de la presente invención.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y / o la profilaxis de insuficiencia cardíaca aguda, trastornos coronarios, infarto de miocardio, disfunción microvascular coronaria, enfermedad oclusiva arterial periférica, insuficiencia renal y
35 nefropatías.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud puede ser parcial o completo.

Otro objeto de la presente invención es, por lo tanto, el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un fármaco que contiene al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente, utilizando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o si es necesario, en combinación con una o más sustancias activas desde el punto de vista farmacológico adicionales, siempre y cuando esta combinación no produzca efectos secundarios indeseables o inaceptables. Otro objeto de la presente invención además son por lo tanto fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y / o la prevención de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de combinación de principios activos adecuados con este fin incluyen:

- principios activos hipotensivos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de NEP, inhibidores de vasopectidasa, y combinaciones de estos como, por ejemplo, Sacubitril/Valsartan, además Nicorandil, antagonistas de endotelina, antagonistas de tromboxano A₂, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de la cinasa Rho, diuréticos y otros principios activos vasoactivos tales como, por ejemplo, adenosina y agonistas del receptor de adenosina.

- principios activos antiarrítmicos, a modo de ejemplo y con preferencia bloqueadores de los canales de sodio, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de potasio, antagonistas de calcio, bloqueadores de los canales I_f , digitales, parasimpaticolíticos (vagolíticos), simpaticomiméticos y otros principios activos antiarrítmicos como, por ejemplo, adenosina, agonistas del receptor de adenosina así como vernakalant;
- principios activos inotrópicos positivos tales como, por ejemplo, glucósidos cardiotónicos (digoxina), beta-adrenérgicos y agonistas dopaminérgicos como isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina y serelaxina;
- antagonistas del receptor de vasopresina, a modo de ejemplo y con preferencia conivaptán, tolvaptán, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 o BAY 86-8050, así como los compuestos descritos en los documentos WO 2010/105770, WO2011/104322 y WO 2016/071212;
- péptidos natriuréticos tales como, por ejemplo, y con preferencia péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP, Nesiritid), péptido natriurético tipo C (CNP) o urodilatina;
- activadores de miosina cardiaca, tales como, por ejemplo, y con preferencia Omecamtiv Mecarbil (CK-1827452);
- sensibilizadores del calcio, tales como, por ejemplo, y con preferencia levosimendán
- principios activos relacionados con la función mitocondrial / producción de ROS como, por ejemplo bendavia/elamipritide
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina, agonistas completos o parciales del receptor de adenosina A1 como el GS-9667 (anteriormente conocido como CVT-3619), Capadenoson y Neladenoson;
- compuestos que afectan la frecuencia cardiaca, como ejemplo ivabradine
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y / o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y / o 5, especialmente inhibidores de PDE 5, tales como, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil, lodenafil o PF-00489791;
- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de sustancias inhibitoras de la agregación de plaquetas (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos), de los anticoagulantes o sustancias anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- agentes broncodilatadores, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de

- agonistas del receptor beta-adrenérgico, en particular albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de anticolinérgicos, en particular bromuro de ipratropio;
- agentes antiinflamatorios, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de glucocorticoides, en particular prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona así como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tales como en particular ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno y naproxeno, derivados del ácido 5-aminosalicílico, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de TNF-alfa y antagonistas de los receptores de quimiocinas, tales como CCR1, 2 y / o 5;
 - principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y con preferencia, del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y / o PPAR-δ, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
 - compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de cinasa, en particular del grupo de inhibidores de tirosina cinasa y / o serina/treonina cinasa;
 - compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), especialmente inhibidores de la quimasa, estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y metaloelastasa (MMP-12) y elastasa de neutrófilos (HNE), como, por ejemplo, Sivelestat o DX-890;
 - compuestos que bloquean la unión de serotonina con sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT_{2b};
 - nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
 - estimuladores no dependientes de NO pero dependientes de hemo de ciclasa de guanilato soluble, como en particular los compuestos descritos en los documentos

WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO2014/068099 y 2014/131760;

- activadores independientes de hemo y NO de ciclasa de guanilato soluble, como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 5 01/19780, WO2012/139888 y 2014/012934;
- compuestos que aumentan la síntesis de cGMP, como los moduladores de sGC, como a modo de ejemplo y preferiblemente riociguat, cinaciguat o vericiguat;
- análogos de prostaciclina, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinil o epoprostenol;
- 10 • compuestos que inhiben la hidrolasa epoxi soluble (sEH), como, por ejemplo,, *N,N'*-díciclohexilurea, el ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)-dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi) etoxi]pencil}-urea;
- principios activos que modifican el metabolismo de la glucosa, como, por ejemplo, insulinas, biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, acarbosa, inhibidores de la 15 DPP4, análogos de GLP-1 o inhibidores de la SGLT-1;
- principios activos moduladores de los neurotransmisores, como, por ejemplo,, antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la imipramina, inhibidores de la monooxidasa (MAO), como la moclobemida, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como venlafaxina, inhibidores selectivos de la 20 recaptación de serotonina como sertralina o antidepresivos noradrenérgico y serotoninérgico selectivo como mirtazepina.
- sustancias ansiolíticas, sedantes con efectos hipnóticos, denominadas tranquilizantes, como las benzodiacepinas de acción corta o media.
- analgésicos como los opiáceos

25 Por agentes antihipertensivos se entienden preferentemente los compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, antagonistas de TXA2, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de la cinasa Rho y diuréticos.

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a 35 modo de ejemplo y con preferencia losartan, candesartán, valsartan, telmisartan o

embursatan, irbesartan, olmesartan, eprosartan o azilsartan o un antagonista dual de la angiotensina AII / inhibidor de NEP, a modo de ejemplo y con preferencia entresto (LCZ696, Valsartan/Sacubitril).

5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan, avosentan, macitentan, atrasentan o sitaxsentan.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de tromboxano A₂, a modo de ejemplo y con preferencia seratrodist o KP-496.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosin.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, a modo de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, 25 sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia spironolacton, eplerenon o finerenon.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la cinasa Rho, a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

35 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la

invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio como amilorida y triamtereno, y diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.

- 5 Por agentes antitrombóticos se entienden preferentemente los compuestos del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sustancia inhibidora de la agregación
10 de plaquetas (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos), a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticlopidin, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, tirofiban, antagonistas PAR-1 como, por ejemplo, vorapaxar, antagonistas PAR-4, antagonistas EP3 como, por ejemplo, DG041 o inhibidores del transportador de adenosina como el dipiridamol.

- 15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.

 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de
20 ejemplo y con preferencia dabigatran, ximelagatran, melagatran, bivalirudin o clexane.

 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), darexaban, betrixaban, otamixaban, letaxaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, así
25 como inhibidores de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia dabigatran, inhibidores duales de trombina / factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia tanogitrin o inhibidores del factor XIa.

 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una heparina o un derivado de heparina
30 de bajo peso molecular (LMW por sus siglas en inglés), como, por ejemplo, tinzaparin, certoparin, parnaparin, nadroparin, ardeparin, enoxaparin, reviparin, dalteparin, danaparoid, semuloparin (AVE 5026), adomiparin (M118) y EP-42675/ORG42675.

 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo
35 de ejemplo y con preferencia cumarina como macumar o fenprocumón.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con compuestos profibrinolíticos, a modo de ejemplo y con preferencia estreptoquinasa, uroquinasa o activador del plasminógeno.

Por agentes modificadores del metabolismo de lípidos se entienden
5 preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, los inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y / o PPAR-δ, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos,
10 inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína(a).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 414), anacetrapib, JTT-705 o la vacuna
15 de CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista receptor tiroideo, a modo de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'- triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la
25 invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, a modo de
35 ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR- δ , a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y con preferencia calcio gemcabeno (CI-1027) o ácido nicotínico.

Por principios activos que inhiben las cascadas de transducción de señales se entienden preferentemente los compuestos del grupo de inhibidores de tirosina cinasa y / o serina/treonina cinasa.

25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la cinasa, a modo de ejemplo y con preferencia bortezumib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudil, lonidamina, leflunomida, 30 BMS-3354825 o Y-27632.

Por principios activos que modulan el metabolismo de la glucosa se entienden preferentemente los compuestos del grupo de las insulinas, una sulfonilurea, acarbosa, inhibidores de DPP4, análogos de GLP-1 o inhibidor de SGLT-1.

35 Por principios activos que modulan los neurotransmisores se entienden preferentemente los compuestos del grupo de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de

la monooxidasa (MAO), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNR) y antidepresivos noradrenérgico y serotoninérgico selectivos (NaSSa).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico, a modo de ejemplo y con preferencia amitriptilina o imipramina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la monooxidasa (MAO), a modo de ejemplo y con preferencia moclobemida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), a modo de ejemplo y con preferencia venlafaxina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como sertralina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico selectivo (NaSSa), a modo de ejemplo y con preferencia mirtazepina.

Por fármacos con propiedades analgésicas, ansiolíticas o sedantes se entienden preferentemente los compuestos de la clase de los opiáceos y benzodiacepinas.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un opiáceo, a modo de ejemplo y con preferencia morfina o sufentanilo o fentanilo.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una benzodiacepina, a modo de ejemplo y con preferencia midazolam o diazepam.

Por principios activos que aumentan la síntesis de cGMP, como, por ejemplo, los moduladores sGC, se entienden preferentemente los compuestos que estimulan o activan la guanilato ciclasa soluble.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un modulador sGC, a modo de ejemplo y con preferencia riociguat, cinaciguat o vericiguat.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonistas completos o parciales del receptor de adenosina A1 como el GS-9667 (anteriormente conocido como CVT-3619),

Capadenoson y Neladenoson o principios activos relacionados con la función mitocondrial / producción de ROS, como, por ejemplo, bendavia/elamipritide;

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista TGFbeta, a modo de ejemplo y con preferencia pirfenidona o fresolimumab.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista TNFalpha, a modo de ejemplo y con preferencia adalimumab.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de HIF-PH, a modo de ejemplo y con preferencia molidustat o roxadustat.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con un antagonista del receptor de serotonina, a modo de ejemplo y con preferencia PRX-08066.

Son particularmente preferidas las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más principios activos adicionales seleccionadas del grupo que consiste en inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes, sustancias profibrinolíticas, sustancias que influyen en el metabolismo energético del corazón así como sustancias que influyen en la función mitocondrial / producción de ROS, sustancias que disminuyen la presión arterial, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de la reductasa HMG CoA, agentes que cambian el metabolismo de las grasas, agentes que alteran el metabolismo de la glucosa y fármacos para la terapia del dolor y la ansiedad, como las benzodiacepinas y los opiáceos.

Otro objeto de la presente invención son los fármacos y las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y / o localmente. A estos efectos, se pueden administrar de forma adecuada, por ejemplo, mediante vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

La administración parenteral puede eludir el paso de absorción (por ejemplo, darse de forma intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o

incluir una absorción (por ejemplo darse de forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea, intravitreal o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Las formas de administración adecuadas para administración oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica previa y liberan los compuestos de la invención rápidamente y / o de forma modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y / o amorfizada y / o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertas o no recubiertas, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución tardía o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/oblatos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son formas de medicamentos inhalables (que incluyen inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizadores nasales; comprimidos, películas/oblatos o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, gotas, ungüentos o colirios para ojos, insertos oculares, gotas, aerosoles, polvos, enjuagues o tampones para los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, emulsiones, microemulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se puede lograr de manera convencional mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen entre otros:

- ingredientes de relleno y portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfatos de calcio tal como Di-Cafos®),
- bases para ungüentos (por ejemplo vaselinas, parafinas, triglicéridos, ceras, lanolina, alcoholes de lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa hidrogenada),
- disolventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),

- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos como, por ejemplo, Lanette®, éster de sorbitano como, por ejemplo, Span®, ésteres de sorbitano de polioxietileno como, por ejemplo, Tween®, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno como, por ejemplo, Cremophor®, ésteres de ácido graso polioxietileno, éteres de alcoholes grasos polioxietileno, ésteres de ácido graso de glicerol, poloxámeros como, por ejemplo, Pluronic®),
- disoluciones reguladoras así como ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, soda cáustica, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- isotonzantes (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo dióxido de silicio altamente disperso),
- agentes mejoradores de la viscosidad, agentes gelificantes, espesantes o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos como, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatinas),
- disgregantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón sódico como, por ejemplo, Explotab®, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica como, por ejemplo, AcDiSol®),
- agentes de regulación de flujo, lubricantes, deslizantes y desmoldeantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, dióxido de silicio altamente disperso tal como Aerosil®),
- agentes de recubrimiento (por ejemplo azúcar, goma laca) así como formadores de película para películas o membranas de difusión de disolución rápida o modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas tal como Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato celulósico, ftalato de acetato celulósico, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como Eudragit®),
- materiales para cápsulas (por ejemplo gelatinas, hidroxipropilmetil celulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo polilactidas, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como Kollidon®, alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloque),
- suavizantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetil, ftalato de dibutilo),

- potenciador de la penetración,
- estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- 5 • conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, timerosal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- aromas, edulcorantes, correctores de sabor y/u olor.

10 Se da preferencia a la administración parenteral. Se prefiere particularmente la aplicación iv, en particular en una solución salina fisiológica.

Otro objeto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y su uso de acuerdo con la
15 presente invención.

En general, se ha descubierto que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades de alrededor de 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosis es de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg,
20 preferentemente alrededor de 0,01 a 20 mg/kg y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de la administración intrapulmonar, la cantidad es generalmente de alrededor de 0,1 a 50 mg por inhalación.

De todas formas puede ser necesario desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como función del peso corporal, vía de administración, respuesta
25 individual al principio activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente menos que el mínimo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos el límite máximo mencionado debe superarse. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales
30 durante el día.

Los ejemplos de realización que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son en peso, a menos que se indique lo contrario; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, las
35 relaciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido / líquido se

basan en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

AAV	procedimientos generales de trabajo
abs.	absoluto
AIBN	Azobis((isobutironitrilo)
ac.	acuoso, solución acuosa
a.	amplio (en la señal NMR)
Ej.	ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
aprox.	circa, aproximadamente
cat.	catalítico
CDI	carbonildiimidazol
CI	ionización química (en MS)
CH	ciclohexano
d	doblete (en NMR)
d	día(s)
DC	cromatografía de capa fina
DCM	diclorometano
dd	doblete de doblete (en NMR)
de	exceso diastereomérico
DEA	dietilamina
dest.	destilado
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doblete de triplete (en NMR)
d. t.	del valor teórico (en rendimiento químico)

(continuación)

EDC*HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EE	etanoato de etilo
EI	ionización por impacto de electrones (en MS)
ent	enantioméricamente puro, enantiómero
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en MS)
Et	etilo
GC	cromatografía de gases
GC/MS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrada (en el caso de una solución)
LC	cromatografía líquida
LC/MS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Lit.	referencia de bibliografía
m	multiplete (en NMR)
M	molar (en solución)
Me	metilo
min	minuto(s)
MTBE	metil terc-butil éter
MS	espectrometría de masas
N	normal (indicación de concentración)
NIS	N-iodosuccinimida
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
q (o quart)	cuartete (en NMR)
qd	cuartete de doblete (en NMR)

(continuación)

cuant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
quintt	quinteto (en NMR)
rac	racémico, racemato
RP	reverse phase (fase inversa (en HPLC))
TA	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención (en HPLC, LC/MS)
s	singlete (en NMR)
sept	septeto (en NMR)
SFC	cromatografía líquida supercrítica
t	triplette (en NMR)
tBu	<i>terc-butilo</i>
td	triplete de doblete (en NMR)
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
d.n.	durante la noche
UV	espectrometría ultravioleta
vgl.	compárese
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanthen
jun.	junto

Métodos HPLC-, GC-MS y LC-MS

Método 1: Instrumento: Waters Single Quad MS System; instrumento Waters UPLC Acquity; columna : Waters BEH C18 1,7 μ m 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l agua + 1,0 mL (ácido fórmico al 25 %)/L, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 92% A $\rightarrow$ 0,1 min 92% A $\rightarrow$ 1,8 min 5% A $\rightarrow$ 3,5 min 5% A; horno: 50°C; flujo: 0,45 mL/min; detección UV: 210 nm (208-400 nm).

Método 2: tipo de dispositivo MS: Thermo Scientific FT-MS; tipo de dispositivo UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm,

C18 1,8 μ m; eluyente A: 1 l agua + 0,01% ácido fórmico; eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,01% ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% B $\rightarrow$ 2,5 min 95% B $\rightarrow$ 3,5 min 95% B; horno: 50°C; flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm.

5 Método 3: Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90% A $\rightarrow$ 1,2 min 5% A $\rightarrow$ 2,0 min 5% A horno: 50°C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

10 Método 4: Instrumento: Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 % , eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90% A $\rightarrow$ 0,3 min 90% A $\rightarrow$ 1,7 min 5% A $\rightarrow$ 3,0 min 5% A horno: 50°C; flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205 – 305 nm.

15 Método 5: tipo de dispositivo MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; tipo de dispositivo HPLC: Agilent 1200SL; columna: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB – C18 2,7 μ m; eluyente A: 1 l agua + 0,1% ácido trifluoroacético; eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoroacético; gradiente: 0,0 min 2% B $\rightarrow$ 0,3 min 2% B $\rightarrow$ 5,0 min 95% B $\rightarrow$ 10,0 min 95% B; horno: 40°C; flujo: 0,75 ml/min; 20 detección UV: 210 nm.

Método 6: Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 95% A $\rightarrow$ 6,0 min 5% A $\rightarrow$ 7,5 min 5% A horno: 50°C; flujo: 0,35 25 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Indicaciones adicionales:

 En el caso de purificaciones de compuestos de acuerdo con la invención mediante cromatografía, en particular mediante cromatografía en columna, se utilizan cartuchos de gel de sílice preenvasados, como, por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP, KP-Sil® o 30 KP-NH® en combinación con un sistema Biotage (SP4® o Isolera Four®). Los eluyentes utilizados son gradientes de hexano / etanoato de etilo o diclorometano / metanol.

 En el caso de purificaciones de compuestos de acuerdo con la invención por HPLC preparativa de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, en los cuales los eluyentes contienen aditivos tales como ácido trifluoroacético o ácido fórmico, los 35 compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer en forma de sal, por ejemplo,

como trifluoroacetato o sal de formiato, siempre que los compuestos de acuerdo con la invención contienen funcionalidades suficientemente básicas. Dicha sal se puede convertir en la base libre correspondiente mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica.

5 Cuando un compuesto en forma de una sal de la base o ácido correspondiente se enumera en los intermedios de síntesis y los ejemplos de realización de la invención que se describen a continuación, la composición estequiométrica exacta de dicha sal, que se obtiene de acuerdo con el procedimiento de preparación y / o el procedimiento de purificación en particular, por regla general es desconocida. Por lo tanto, a menos que se
10 especifique lo contrario, los aditivos del nombre y de la fórmula estructural como, por ejemplo, "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "ácido clorhídrico x", "x CF₃COOH", "x Na⁺" no deberán entenderse estequiométricamente en dichas sales, sino que tienen únicamente un carácter descriptivo respecto de los componentes formadores de sal que contienen.

15 Lo mismo se aplica de forma análoga en el caso que se obtuvieran intermedios de síntesis o ejemplos de realización o sales de los mismos mediante los procedimientos de preparación y / o purificación descritos en forma de solvatos, tales como hidratos, cuya composición estequiométrica (si se define el tipo) no se conoce.

Además, las amidas secundarias de acuerdo con la invención pueden estar
20 presentes como isómeros rotacionales / mezclas de isómeros, en particular en investigaciones de NMR. Las especificaciones de pureza generalmente se refieren a las integraciones de picos correspondientes en el cromatograma LC-MS, pero también pueden haberse determinado con la ayuda del espectro de ¹H-NMR. Si no se especifica la pureza, generalmente se trata de una pureza del 100% de acuerdo con la integración
25 automática de picos en el cromatograma LC-MS, o la pureza no se determinó explícitamente.

Los datos sobre los rendimientos en % del valor teórico generalmente están corregidos en cuanto a su pureza, siempre que se especifique una pureza de <100 %. Para lotes contaminados o que contienen disolventes, el rendimiento puede ser
30 formalmente ">100 %"; en estos casos, el rendimiento no se ha corregido en cuanto a sus disolventes o pureza.

Todos los datos en los espectros ¹H-NMR indican los desplazamientos químicos $\delta[\text{ppm}] = \text{en ppm}$.

Las multiplicidades de señales de protones en los espectros de ¹H-NMR indicadas
35 en los siguientes párrafos, reproducen la respectiva forma de señal observada y no

contempla los fenómenos de señal de orden superior. Como regla general, la indicación del desplazamiento químico se refiere al centro de la señal en cuestión. Para multipletes anchos, se especifica un intervalo. Las señales ocultas por disolvente o por agua se asignan tentativamente o no aparecen en la lista. Las señales fuertemente ampliadas, causadas, por ejemplo, por la rotación rápida de fracciones de moléculas o por el intercambio de protones, también se asignaron tentativamente (a menudo referido como multiplete amplio o singlete ancho) o no aparecen en la lista.

Los puntos de fusión y los rangos de fusión, en la medida que se indique, no están corregidos.

Los datos de ^1H -NMR de los intermedios de síntesis y de los ejemplos de realización seleccionados se pueden indicar en forma de lista de picos de ^1H -NMR. Para cada pico de la señal, se lista primero el valor $\delta[\text{ppm}]$ = en ppm y luego la intensidad de señal entre paréntesis. Los pares de valor $\delta[\text{ppm}]$ = intensidad de señal de diferentes picos de señal se enumeran separados por comas. La lista de picos de un ejemplo por lo tanto tiene la forma: $\delta[\text{ppm}] = 1$ (intensidad₁), $\delta[\text{ppm}] = 2$ (intensidad₂), ... , $\delta[\text{ppm}] = i$ (intensidad_i), ... , $\delta[\text{ppm}] = n$ (intensidad_n).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona con la altura de las señales (en cm) en un ejemplo impreso de un espectro de NMR y muestra las relaciones reales de intensidades de señal en comparación con otras señales. Para señales anchas, se pueden enumerar múltiples picos o el centro de la señal así como su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa del espectro. Las listas de los picos de ^1H -NMR son similares a las impresiones convencionales de ^1H -NMR y por lo tanto usualmente contienen todos los picos listados en una interpretación convencional de NMR. Además, al igual que en las impresiones convencionales de ^1H -NMR pueden mostrar señales de disolventes, señales de estereoisómeros de los compuestos diana, que también son objeto de la invención, y / o los picos de impurezas. Los picos de los estereoisómeros de los compuestos diana y / o los picos de las impurezas suelen tener en promedio una intensidad menor que los picos de los compuestos diana (por ejemplo con una pureza de > 90 %). Dichos estereoisómeros y / o impurezas pueden ser típicos del procedimiento particular de preparación. Sus picos pueden ayudar a detectar una reproducción del procedimiento de preparación mediante "huellas dactilares de subproductos". Un experto, mediante el cálculo de los picos de los compuestos diana mediante métodos conocidos (MestreC, ACD simulation, pero también con valores esperados evaluados en forma empírica) puede, si se requiere, aislar los picos de los compuestos diana, opcionalmente usando filtros adicionales de intensidad. Este aislamiento sería similar a

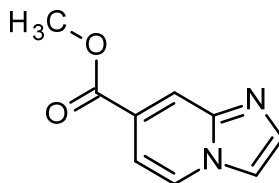
la elección de picos en cuestión en la interpretación convencional del ^1H -NMR. En la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" se puede encontrar una descripción detallada de la representación de datos de NMR en forma de listas de picos (ver Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 de agosto 2014 o <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). En la rutina Peak Picking descrita en "Research Disclosure" se puede establecer el parámetro "MinimumHeight" entre 1 % y 4 %. Dependiendo del tipo de estructura química y / o la concentración del compuesto a medir, sin embargo, también puede ser útil establecer el parámetro "MinimumHeight" a valores <1 %.

Los reactandos o reactivos, cuya preparación no se describe explícitamente a continuación, se obtuvieron comercialmente de fuentes generalmente disponibles. Para todos los demás reactandos o reactivos, cuya preparación tampoco se describe a continuación, y que no se obtuvieron comercialmente o que se obtuvieron de fuentes que no están disponibles generalmente, se indica una referencia a la literatura publicada en la que se describe su preparación.

COMPUESTOS DE PARTIDA E INTERMEDIOS:

Ejemplo 1A

Metil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



2-bromo-1,1-dimetoxietano (140 ml, 1,2 mol) se cargó en 365 ml de agua y ácido clorhídrico concentrado (8,5 ml) y se agitó a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora. La mezcla se enfrió y se mezcló cuidadosamente con bicarbonato de sodio sólido (104 g, 1,23 mol) ($\text{pH}=8$). Posteriormente, se añadió metil-2-aminoisonicotinato (125 g, 822 mmol) y la suspensión se agitó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró con succión, y el residuo se lavó varias veces con agua. El sólido (compuesto del título) se secó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche en horno de secado al vacío. El filtrado se ajustó a $\text{pH } 10$ con solución acuosa de hidróxido de sodio y se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con 500 ml de etanoato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo así obtenido (compuesto del título) se secó a alto vacío. Ambas cantidades del compuesto del título se combinaron. Se obtuvieron 108 g (75% del valor teórico, 100% pureza) del

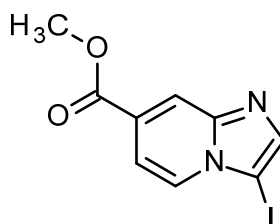
compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 177$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,325 (16,00), 7,317 (3,44), 7,320 (3,29), 7,334 (3,63), 7,337 (3,52), 7,799 (8,51), 8,156 (15,65), 8,650 (5,65), 8,667 (5,53).

Ejemplo 2A

Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



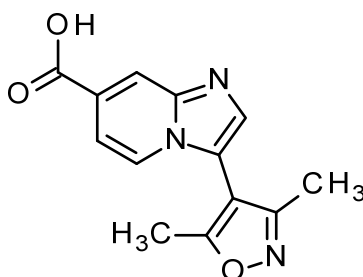
Metil-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (51,1 g, 290 mmol) se disolvió en 2,5 l acetnitrilo. Se agregó 1-yodo pirrolidina-2,5-diona (68,5 g, 304 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. El lote se añadió a 3,5 l agua, se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio sólido y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se separó por filtración, se lavó una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con agua. Posteriormente, el sólido se suspendió con acetnitrilo y se aspiró en seco. El sólido se secó al vacío durante dos días. Se obtuvieron un total de 81 g (93% del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,896 (0,56), 3,909 (16,00), 7,453 (1,52), 7,457 (1,59), 7,471 (1,63), 7,475 (1,70), 7,944 (3,59), 8,162 (1,97), 8,436 (2,14), 8,454 (2,16).

Ejemplo 3A

3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico



Método preparativo 1:

Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (2,80 g, 9,27 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0) (536 mg, 463 μmol) se cargó en 75 ml de 1,2-dimetoxietano

y se agregaron (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)ácido borónico (3,27 g, 23,2 mmol), carbonato de potasio (2,56 g, 18,5 mmol) y 37 ml de agua. La mezcla se agitó a 75 °C durante 4,5 horas. Se agregaron nuevamente (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)ácido borónico (653mg, 4,64 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0) (268 mg, 232 μmol) y se agitó a 75 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (340 g Snap Cartridge Biotage®; Biotage-Isolera-One®; diclorometano / metanol 1:1 + 0,45% ácido acético). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron. Se obtuvieron un total de 1230 mg (52% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,11), 0,008 (1,11), 1,563 (0,48), 1,574 (0,43), 2,128 (15,93), 2,336 (16,00), 3,243 (0,57), 3,896 (0,47), 7,337 (1,56), 7,342 (1,62), 7,355 (1,62), 7,359 (1,70), 7,920 (4,55), 8,195 (2,21), 8,235 (2,02), 8,253 (1,97).

15 Método preparativo 2:

Metil-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (3,85 g, 14,2 mmol) se cargó en 90 ml de tetrahidrofurano / metanol, se mezcló con soda cáustica (28 ml, 1,0 M, 28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,42 g (100 % pureza, 66 % del valor teórico) del compuesto del título.

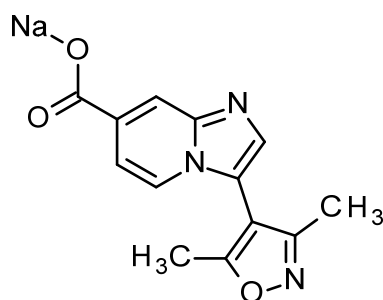
20 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,21), 0,008 (1,15), 2,128 (15,97), 2,336 (16,00), 7,340 (1,54), 7,344 (1,56), 7,358 (1,57), 7,362 (1,61), 7,927 (4,93), 8,199 (2,56), 8,241 (2,00), 8,260 (1,89), 13,365 (0,82).

El filtrado se concentró y el residuo se agitó con metanol. Las sales insolubles se filtraron y se desecharon. El filtrado se concentró de nuevo y el residuo se mezcló con acetonitrilo. El sólido se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,35 g (100 % pureza, 37 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

Ejemplo 4A

Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato

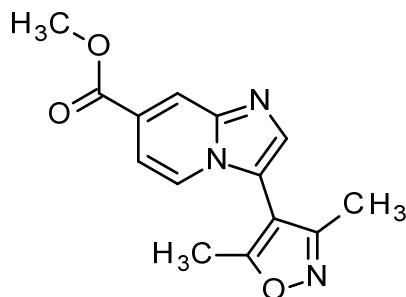


Metil-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (680 mg, 2,51 mmol) se cargó en 16 ml de tetrahidrofurano / metanol (3:1), se mezcló con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5,0 ml, 1,0 M, 5,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 N ácido clorhídrico y se concentró. El residuo se mezcló con metanol, y las sales insolubles se descartaron. El filtrado se evaporó y el residuo se mezcló con acetonitrilo. El sólido se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron un total de 630 mg (90% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+2H-Na]^+$

Ejemplo 5A

Metil-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



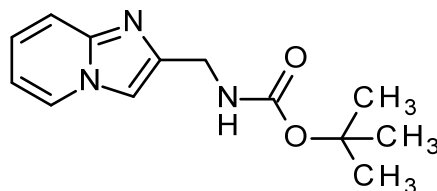
Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (50,0 g, 166 mmol) se cargó en 2,5 l N,N-dimetilformamida. Se añadieron (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)ácido bórico (46,7 g, 331 mmol) y fluoruro de cesio (75,4 g, 497 mmol). Durante 10 minutos se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Se añadió dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen]~~dicloruro de~~ paladio(II) (13,5 g, 16,6 mmol). El lote se calentó a 90 °C y se agitó durante tres horas. La mezcla se añadió a agua y una pequeña cantidad de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con etanoato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1500 g columna; Biotage-Isolera-One®; gradiente etanoato de etilo en ciclohexano 20-100%). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron. Se obtuvieron un total de 32,2

g (72% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$

Ejemplo 6A

terc-butilo-(imidazo[1,2-*a*]piridina-2-ilmetil)carbamato



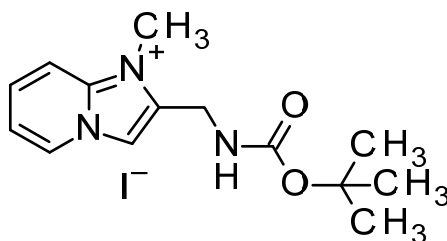
5

1-(imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)hidrato de diclorhidrato de metanamina (1,00 g, 4,20 mmol) se cargó en 15 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C. A esta temperatura se añadieron sucesivamente trietilamina (1,8 ml, 13 mmol), 4-dimetilaminopiridina (77,0 mg, 630 μ mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 ml, 4,4 mmol). La mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se mezcló con agua y se extrajo con etanoato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 422 mg (41% del valor teórico, 69% pureza) del compuesto del título.

15 LC-MS (Método 1): $R_t = 1,21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 248$ $[M+H]^+$

Ejemplo 7A

Yoduro de 2-{[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]metil}-1-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-1-io

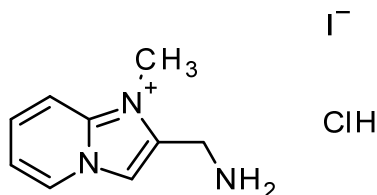


20 *terc*-butilo-(imidazo[1,2-*a*]piridina-2-ilmetil)carbamato (963 mg, 3,89 mmol) se cargó en 18 ml de tetrahidrofurano, se mezcló con yodometano (1,1 ml, 18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,36 g (87% del valor teórico, 97% pureza) del compuesto del título.

25 LC-MS (Método 3): $R_t = 0,43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 262$ $[M-I]^+$

Ejemplo 8A

clorhidrato de yoduro de 2-(aminometil)-1-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-1-io (1:1:1)

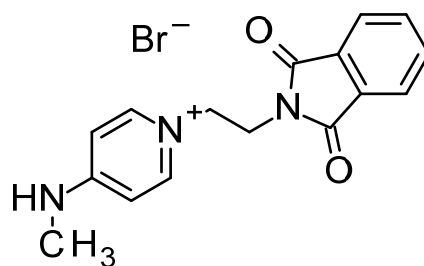


Yoduro de 2-{[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]metil}-1-metilimidazo[1,2-a]piridin-1-io (1,36 g, 3,49 mmol) se cargó en 35 ml de diclorometano, se mezcló con 4 N ácido clorhídrico en dioxano (8,7 ml, 4,0 M, 35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se filtró con succión y se lavó con diclorometano. El sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 830 mg (73% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,14$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 162$ $[M-I-HCl]^+$

Ejemplo 9A

10 Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio

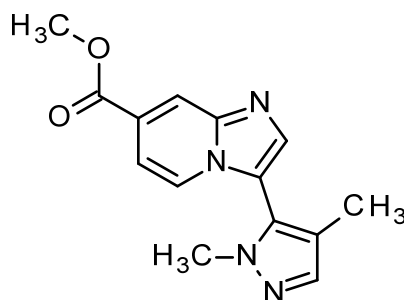


15 N-metilpiridina-4-amina (5,00 g, 46,2 mmol) se cargó en 100 ml N,N-dimetilformamida, se añadió 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (11,7 g, 46,2 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-*tert*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 13,7 g (82% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,39$ min; MS (ESI^{pos}): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

Ejemplo 10A

20 Metil-3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



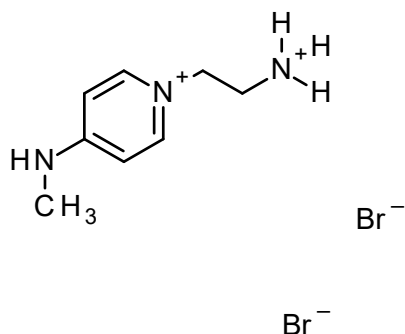
Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (250 mg, 828 μ mol), 1,4-dimetil-

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (221 mg, 993 μ mol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) se cargaron en 5 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Luego se añadió un complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaladio-diclorometano (33,8 mg, 41,4 μ mol) y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en etanoato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se aplicó a Isolute y se purificó por cromatografía en columna (50 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; gradiente diclorometano / metanol 2% metanol -20% metanol; flujo: 100ml/min). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron. Se obtuvieron 122 mg (40% del valor teórico, 74% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

Ejemplo 11A

15 Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio



20 Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (13,7 g, 37,8 mmol) se sometió a reflujo en 50 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se evaporó y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 11,5 g (97% del valor teórico) del compuesto del título.

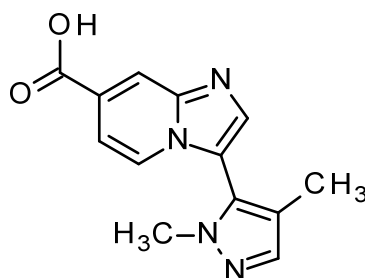
LC-MS (Método 1): R_t = 0,22 min; MS (ESIpos): m/z = 152 $[M-HBr-Br]^+$

25 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (2,31), 0,008 (2,34), 2,524 (1,28), 2,911 (15,94), 2,923 (16,00), 4,348 (2,67), 4,363 (4,93), 4,378 (2,67), 6,893 (1,82), 6,900 (2,48).

Ejemplo 12A

3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico

54

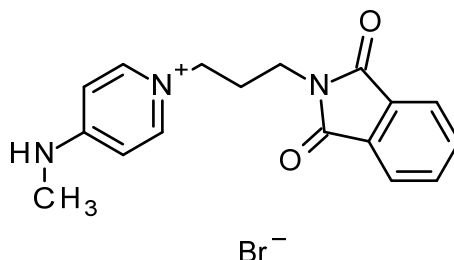


Metil-3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (122 mg, 451 μmol) se cargó en 7 ml de tetrahidrofurano / agua (3:1), se mezcló con hidróxido de litio (21,6 mg, 903 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 59 mg (51% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13A

Bromuro de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio



15

N-metilpiridina-4-amina (2,00 g, 18,5 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,96 g, 18,5 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión y se lavó con metil-*tert*-butil éter. El sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,62 g (81% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

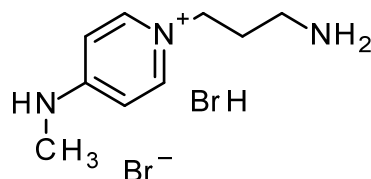
LC-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

Ejemplo 14A

Bromhidrato de bromuro de 1-(3-aminopropil)-4-(metilamino)~~bromhidrato de~~ ~~bromuro de~~ piridinio (1:1:1)

25

55



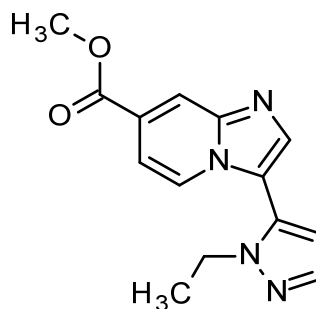
Bromuro de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (5,62 g, 14,9 mmol) se sometió a reflujo en 21 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% al 48 % a 100 °C durante la
 5 noche. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se evaporó y el residuo se agitó con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,75 g (77% del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

10 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,01), 2,017 (0,82), 2,035 (2,75), 2,053 (3,90), 2,072 (2,94), 2,090 (0,99), 2,755 (0,47), 2,770 (1,74), 2,786 (2,82), 2,805 (2,84), 2,821 (1,64), 2,835 (0,46), 2,882 (0,57), 2,898 (16,00), 2,910 (15,96), 4,222 (3,36), 4,239 (6,63), 4,256 (3,21), 6,904 (1,78), 6,911 (3,39), 6,924 (6,38), 6,939 (3,56), 6,945 (1,86), 7,839 (2,89), 8,153 (2,85), 8,171 (2,83), 8,356 (2,75), 8,373 (2,78),
 15 8,725 (1,80), 8,736 (1,82).

Ejemplo 15A

Metil-3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



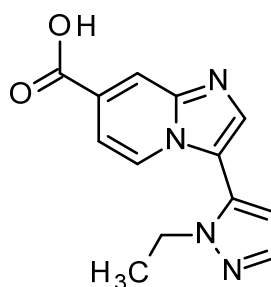
20 Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (250 mg, 828 μ mol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (221 mg, 993 μ mol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) se cargaron en 5 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Luego se añadió un complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaladio-diclorometano (33,8 mg, 41,4 μ mol) y se agitó
 25 a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en etanoato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se

aplicó a Isolute y se purificó por cromatografía en columna (25 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; gradiente diclorometano / metanol 2% metanol -10% metanol). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron. Se obtuvieron 143 mg (47% del valor teórico, 73% pureza) del compuesto del título.

5 LC-MS (Método 2): $R_t = 1,18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 271$ $[M+H]^+$

Ejemplo 16A

3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico

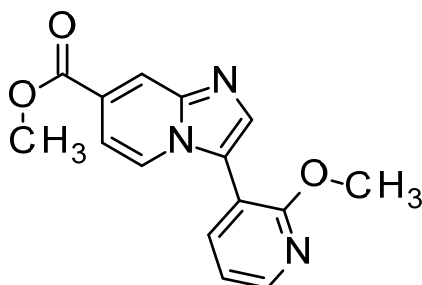


Metil-3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (143 mg, 529
10 μ mol) se cargó en 8 ml de tetrahidrofurano / agua (3:1), se mezcló con hidróxido de litio (25,3 mg, 1,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. Se lavó con etanoato de etilo. La fase acuosa se separó, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua,
15 B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 39 mg (26% del valor teórico, 89% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,33$ min; MS (ESIpos): $m/z = 257$ $[M+H]^+$

Ejemplo 17A

Metil-3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato



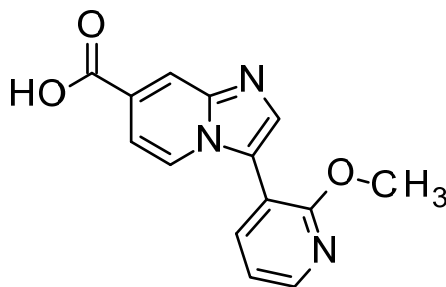
Metil-3-bromimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (150 mg, 588 μ mol), (2-metoxipiridina-3-il)ácido borónico (135 mg, 882 μ mol) y tetraquis (trifenilfosfina)
25 paladio(0) (6,80 mg, 5,88 μ mol) se sometieron bajo argón en 6,7 ml N,N-

dimetilformamida. Luego se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1,5 ml, 2,0 M, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido fórmico, se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 30,5 mg (18% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 2): $R_t = 1,23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 284$ $[M+H]^+$

Ejemplo 18A

3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico

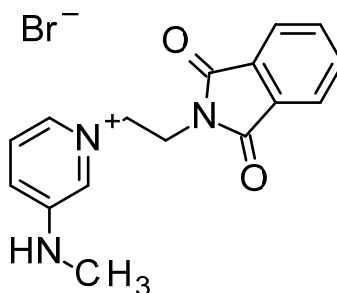


15 Metil-3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (30,5 mg, 108 µmol) se cargó en 2,2 ml de tetrahydrofurano / agua (3:1) y se mezcló con una solución acuosa 1M de hidróxido de litio (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó. El residuo se mezcló con un poco de agua y se acidificó a pH 3-4 y luego se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, 20 B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 25,2 mg (87% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $R_t = 0,53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 270$ $[M+H]^+$

25 **Ejemplo 19A**

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio



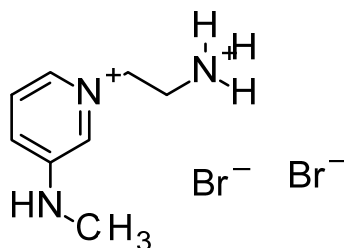
N-metilpiridina-3-amina (1,00 g, 9,25 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetil)-1H-isoinol-1,3(2H)-diona (2,35 g, 9,25 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El lote se evaporó y se
5 mezcló con diclorometano. El sólido se filtró con succión, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,8 g (54% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M-Br]^+$

^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,682 (7,73), 2,690 (7,71), 4,135 (2,25),
10 4,143 (3,24), 4,152 (2,36), 4,689 (2,34), 4,697 (3,14), 4,706 (2,20), 7,185 (1,37), 7,194 (1,35), 7,613 (1,01), 7,628 (1,96), 7,652 (1,73), 7,661 (1,77), 7,666 (1,00), 7,676 (0,93), 7,840 (0,47), 7,854 (16,00), 7,869 (0,40), 8,208 (2,03), 8,217 (1,98), 8,244 (2,94).

Ejemplo 20A

Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-3-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio

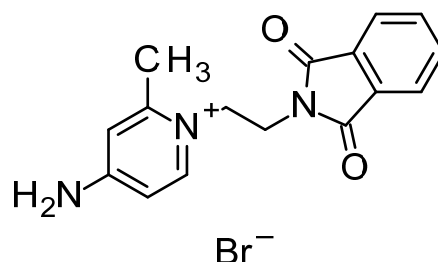


Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoinol-2-il)etil]-3-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (1,80 g, 4,97 mmol) se sometió a reflujo en 6,6 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se
20 evaporó y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,7 g (82% del valor teórico, 75% pureza) del compuesto del título.

^1H -NMR (500 MHz, DCOOD) δ [ppm]: 2,906 (1,56), 3,896 (0,56), 4,981 (0,51), 8,116 (3,20), 10,224 (16,00).

Ejemplo 21A

Bromuro de 4-amino-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-~~bromuro~~
~~de~~ metilpiridinio



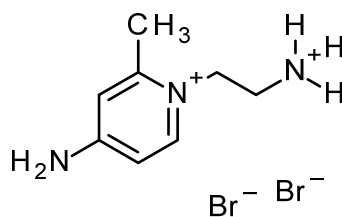
2-metilpiridina-4-amina (1,00 g, 9,25 mmol) se cargó en 20 ml N,N-
5 dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,35 g,
9,25 mmol) y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó en
lo más ampliamente posible y se mezcló con acetonitrilo. El sólido se filtró con succión
y se lavó con acetonitrilo frío a -10 °C. Se obtuvieron 970 mg (28% del valor teórico,
98% pureza) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,78), 2,475 (5,44), 2,648
(16,00), 4,036 (1,87), 4,051 (3,75), 4,066 (2,06), 4,638 (1,98), 4,653 (3,56), 4,668
(1,81), 6,239 (3,70), 7,483 (0,43), 7,505 (0,93), 7,522 (1,12), 7,528 (1,17), 7,544 (2,36),
7,550 (2,05), 7,606 (3,44), 7,628 (2,01), 7,853 (2,07), 7,864 (2,15), 7,871 (2,47), 7,876
15 (8,50), 7,884 (8,57), 7,889 (2,67), 7,895 (2,05), 7,900 (0,92), 7,906 (1,10), 7,946 (3,23),
7,952 (3,23).

Ejemplo 22A

Dibromuro de 4-amino-1-(2-amonio etil)-2-~~dibromuro de~~ metilpiridinio

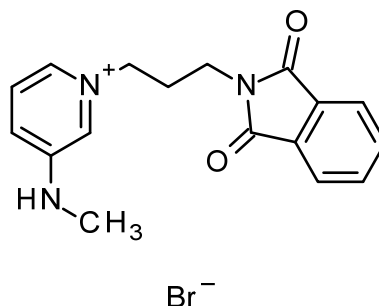


20 Bromuro de 4-amino-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-
~~bromuro de~~ metilpiridinio (970 mg, 2,68 mmol) se sometió a reflujo en 3,5 ml de una
solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% a 100 °C durante 30 horas. La mezcla
de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se evaporó
y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con
25 tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 900 mg (96% del valor teórico,
89% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 5): $R_t = 0,66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$

Ejemplo 23A

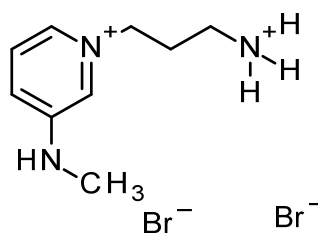
Bromuro de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-3-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio



- 5 N-metilpiridina-3-amina (1,00 g, 9,25 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se agregó 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,48 g, 9,25 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-*terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,20 g (63% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.
- 10 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$
- ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,225 (1,01), 2,241 (3,14), 2,259 (4,36), 2,276 (3,23), 2,293 (1,07), 2,772 (16,00), 2,784 (15,76), 3,649 (4,40), 3,664 (8,09), 3,680 (4,14), 4,503 (3,90), 4,522 (6,20), 4,540 (3,71), 7,193 (2,63), 7,205 (2,53), 7,563 (2,65), 7,567 (2,43), 7,585 (3,54), 7,589 (3,28), 7,700 (2,99), 7,714 (3,28), 7,722 (2,39), 7,736 (2,30), 7,846 (3,32), 7,856 (4,85), 7,859 (4,97), 7,868 (10,50), 7,875 (5,84), 7,877 (5,58), 7,884 (10,44), 7,890 (5,19), 7,894 (4,62), 7,896 (4,30), 7,906 (2,93), 8,156 (5,84), 8,188 (4,27), 8,202 (3,96).
- 15

Ejemplo 24A

Dibromuro de 1-(3-amoniopropil)-3-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio



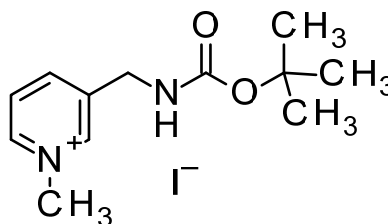
- 20 Bromuro de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-3-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (2,20 g, 5,85 mmol) se sometió a reflujo en 7,7 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% a 100 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se
- 25 evaporó y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 120 mg (6% del valor teórico) del

compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,195 (1,43), 2,444 (0,43), 2,459 (0,95), 2,475 (1,49), 2,490 (0,91), 2,791 (14,20), 3,275 (1,06), 3,291 (1,46), 3,306 (1,00), 4,556 (1,53), 4,571 (2,34), 4,586 (1,48), 7,558 (0,61), 7,561 (0,59), 7,576 (1,01),
 5 7,579 (1,04), 7,616 (0,97), 7,622 (0,41), 7,628 (1,02), 7,634 (0,57), 7,646 (0,57), 7,951 (2,14), 7,960 (2,56), 8,116 (16,00), 10,477 (13,24).

Ejemplo 25A

3-{[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]metil}-1-yoduro de metil piridinio

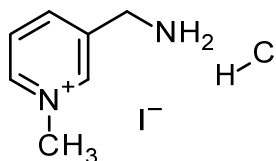


10 *tert*-butilo-(piridina-3-ilmetil)carbamato (400 mg, 1,92 mmol) y yodometano (140 µl, 2,3 mmol) se agitaron en 2,3 ml de acetona en un recipiente cerrado a 75°C durante la noche. La solución de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B;
 15 26 min 5% B; flujo: 50ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 575 mg (85% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 223 [M-I]⁺

Ejemplo 26A

20 3-(aminometil)-1-clorhidrato de yoduro de metilpiridinio (1:1:1)



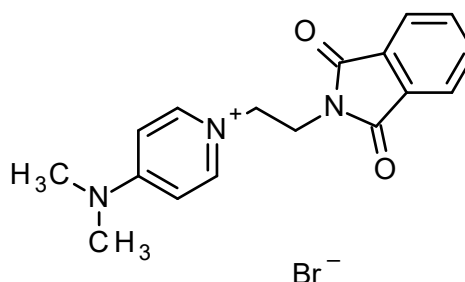
3-{[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]metil}-1-yoduro de metil piridinio (572 mg, 1,63 mmol) se cargó en 4 ml de diclorometano, se mezcló con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4,1 ml, 4,0 M, 16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 25 1,5 horas. La solución de reacción se evaporó y se recogió tres veces con acetonitrilo y se evaporó de nuevo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 415 mg (89% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (0,56), 0,008 (0,54), 4,264 (4,19), 4,367 (16,00), 8,196 (1,10), 8,211 (1,33), 8,216 (1,38), 8,231 (1,25), 8,719

(1,55), 8,739 (1,60), 8,783 (1,46), 8,999 (1,66), 9,014 (1,60), 9,229 (2,42).

Ejemplo 27A

Bromuro de 4-(dimetilamino)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]~~bromuro de~~ piridinio



5

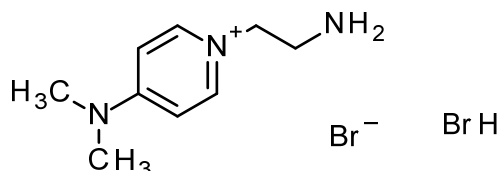
N,N-dimetilpiridina-4-amina (2,00 g, 16,4 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se añadió 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,16 g, 16,4 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,04 g (82% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

10

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

Ejemplo 28A

Bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-4-(dimetilamino)~~bromhidrato de bromuro de~~ piridinio (1:1:1)



15

Bromuro de 4-(dimetilamino)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]~~bromuro de~~ piridinio (5,04 g, 13,4 mmol) se agitó en 19 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se separó y se desechó. El filtrado se evaporó y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,55 g (81% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

20

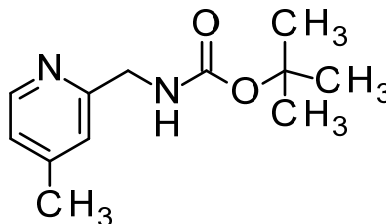
LC-MS (Método 1): $R_t = 1,32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,040 (0,67), 3,172 (1,20), 3,359 (6,47), 3,388 (2,45), 3,419 (13,71), 4,440 (7,12), 4,455 (12,63), 4,470 (6,81), 7,109 (15,57), 7,128 (16,00), 8,109 (6,23), 8,289 (14,04), 8,308 (13,55).

25

Ejemplo 29A

terc-butilo-[(4-metilpiridina-2-il)metil]carbamato

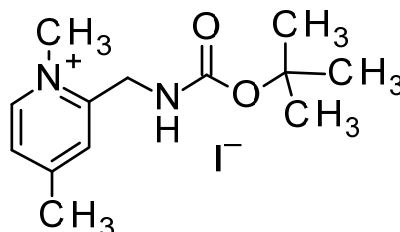


1-(4-metilpiridina-2-il)metanamina (250 mg, 2,05 mmol) se cargó en 22 ml de dioxano / agua 1/1, se mezcló sucesivamente con carbonato de potasio (2,83 g, 20,5 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (520 μ l, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 2 veces con etanoato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 415 mg (95 % pureza, 87 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M+H]^+$

Ejemplo 30A

2-{[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}-1,4-yoduro de dimetil piridinio

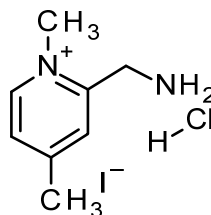


terc-butilo-[(4-metilpiridina-2-il)metil]carbamato (415 mg, 95 % pureza, 1,77 mmol) y yodometano (130 μ l, 2,1 mmol) se agitaron en 2,1 ml de acetona en un recipiente cerrado a 75 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró, el residuo se evaporó 3 veces con acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 676 mg (97 % pureza, 102 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 237$ $[M-I]^+$

Ejemplo 31A

2-(aminometil)-1,4-yoduro de clorhidrato de dimetil piridinio (1:1:1)



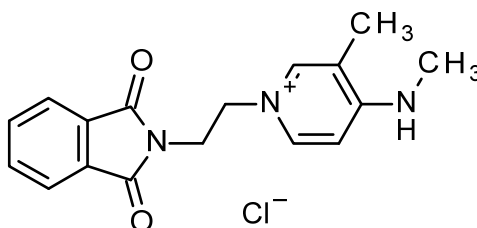
2-{[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}-1,4-yoduro de dimetil piridinio (676 mg,

1,86 mmol) se mezcló con ácido clorhídrico en dioxano (4,6 ml, 4,0 M, 19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró, el residuo se evaporó tres veces más con acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 428 mg (100 % pureza, 77 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 LC-MS (Método 1): $R_t = 1,26$ min; MS (ESIpos): $m/z = 137$ $[M-I-HCl]^+$

Ejemplo 32A

Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-metil-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio



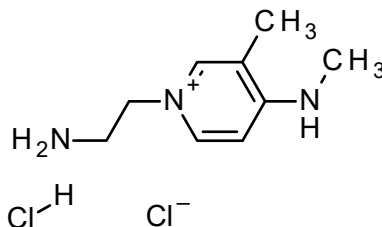
10 Bajo argón se cargó N,3-dimetilpiridina-4-amina (689 mg, 5,64 mmol) en 12 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-cloroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,18 g, 5,64 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 horas. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con dietiléter y etanoato de etilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,14 g (100 % pureza, 61 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,059 (16,00), 2,911 (8,46), 2,922 (8,56), 3,998 (2,07), 4,010 (2,97), 4,023 (2,39), 4,348 (2,42), 4,362 (2,95), 4,374 (2,12), 6,790 (2,82), 6,808 (2,88), 7,830 (0,78), 7,834 (0,58), 7,842 (1,63), 7,852 (10,91), 7,857 (11,45), 7,866 (1,61), 7,874 (0,54), 7,879 (0,74), 8,047 (0,97), 8,253 (3,63), 8,300 (1,93), 8,318 (1,86).

Ejemplo 33A

Clorhidrato de cloruro de 1-(2-aminoetil)-3-metil-4-(metilamino)~~clorhidrato de~~ ~~cloruro de~~ piridinio (1:1:1)



25 Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-metil-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio (1,14 g, 3,44 mmol) se agitó en 5,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (37% en agua) a 100 °C durante la noche. Se agregaron 1,5 ml

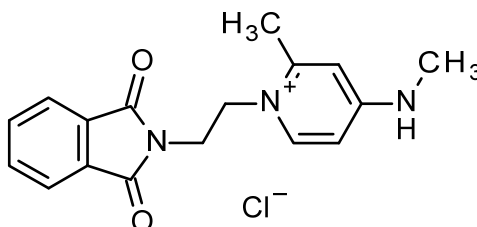
de ácido clorhídrico concentrado (37% en agua) adicionales y se volvió a agitar a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró y el sólido se recrystalizó a partir de tetrahydrofurano / acetonitrilo. Se obtuvieron 799 mg (95 % pureza, 93 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,121 (16,00), 2,949 (7,77), 2,961 (7,76), 3,312 (2,76), 3,333 (4,93), 4,481 (2,87), 4,493 (1,53), 6,917 (2,27), 6,935 (2,30), 8,115 (0,93), 8,263 (2,44), 8,352 (1,44), 8,370 (1,39), 8,547 (1,44).

10 Ejemplo 34A

Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-metil-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio



Bajo argón se cargó N,2-dimetilpiridina-4-amina (895 mg, 7,32 mmol) en 15 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-cloroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,54 g, 7,32 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 horas. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con dietiléter y etanoato de etilo y se secó a alto vacío. Luego, el sólido se purificó sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol / ácido fórmico 100/10/1 a 100/30/1). Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 313 mg (100 % pureza, 13 % del valor teórico) del compuesto del título.

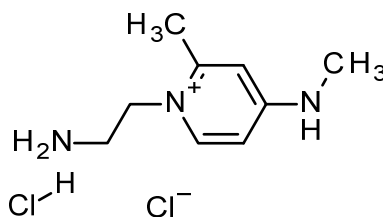
LC-MS (Método 3): $R_t = 0,45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,605 (16,00), 2,828 (5,30), 2,840 (5,41), 2,862 (7,91), 2,874 (7,81), 3,943 (3,52), 3,957 (6,36), 3,971 (3,94), 4,370 (2,38), 4,384 (5,06), 4,398 (4,49), 4,412 (1,58), 6,652 (1,30), 6,672 (2,25), 6,685 (1,17), 6,691 (1,14), 6,751 (1,69), 6,841 (2,93), 6,847 (2,78), 7,845 (2,28), 7,856 (3,86), 7,868 (12,91), 7,877 (13,37), 7,888 (3,90), 7,899 (2,22), 7,976 (2,93), 7,994 (2,85), 8,205 (11,61), 8,228 (1,84), 8,712 (1,16).

Ejemplo 35A

30 Clorhidrato de cloruro de 1-(2-aminoetil)-2-metil-4-(metilamino)~~clorhidrato de~~ ~~cloruro de~~ piridinio (1:1:1)

66



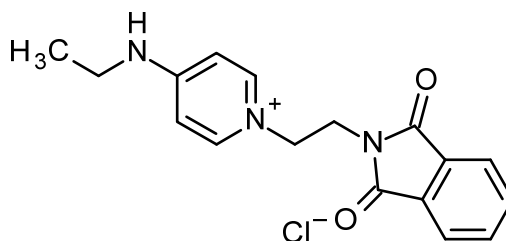
Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-metil-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio (310 mg, 934 μ mol) se agitó en 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (37% en agua) a 100 °C durante la noche. Se agregaron 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (37% en agua) adicionales y se volvió a agitar a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado, se lavó con agua y se desechó. El filtrado se evaporó y el sólido se recrystalizó a partir de tetrahidrofurano / acetonitrilo / metanol. Se obtuvieron 182 mg (90 % pureza, 74 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 166 $[M-Cl-HCl]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,07), 0,008 (0,91), 2,518 (2,43), 2,591 (2,46), 2,880 (2,68), 2,892 (2,66), 3,229 (0,62), 3,318 (16,00), 3,324 (9,54), 4,392 (0,56), 4,406 (0,75), 4,420 (0,49), 6,847 (0,78).

Ejemplo 36A

Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(etilamino)~~cloruro de~~ piridinio



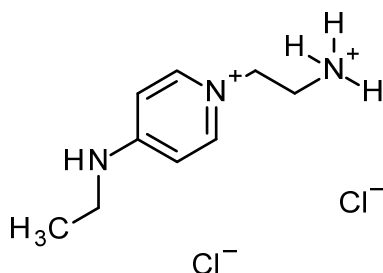
N-etilopiridina-4-amina (500 mg, 4,09 mmol) se cargó en 10 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-cloroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (858 mg, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante el fin de semana. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butyl éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 849 mg (100 % pureza, 62 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M-Cl]^+$

Ejemplo 37A

Dicloruro de 1-(2-amonio etil)-4-(etilamino)~~dicloruro de~~ piridinio

67

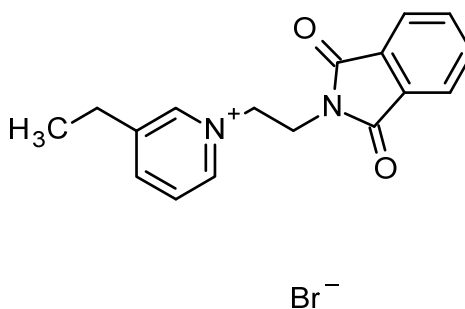


Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(etilamino)cloruro
~~de~~piridinio (848 mg, 2,56 mmol) se sometió a reflujo en 5 ml de ácido clorhídrico
 concentrado (37% en agua) a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un
 sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró y el residuo se agitó
 con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto
 vacío. Se obtuvieron 543 mg (100 % pureza, 89 % del valor teórico) del compuesto del
 título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (2,58), 1,172 (7,58), 1,190
 (16,00), 1,208 (7,59), 2,328 (0,56), 2,670 (0,58), 3,283 (3,50), 3,301 (6,90), 3,332
 (5,53), 3,351 (1,33), 4,407 (2,71), 4,420 (3,54), 6,891 (1,65), 6,898 (1,67), 6,909 (1,74),
 6,958 (1,93), 6,976 (1,97), 8,130 (1,86), 8,145 (1,52), 8,300 (2,65), 8,317 (2,71), 8,859
 (1,14).

Ejemplo 38A

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-~~bromuro de~~etil
 piridinio

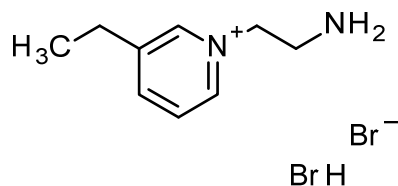


3-etilpiridina (2,00 g, 18,7 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se
 mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,74 g, 18,7 mmol) y la
 mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La N,N-dimetilformamida se eliminó en un
 evaporador rotatorio y el residuo se agitó con metil-terc-butil éter. El sólido precipitado
 se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se
 obtuvieron 5,30 g (100 % pureza, 79 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 282 [M-Br]⁺

Ejemplo 39A

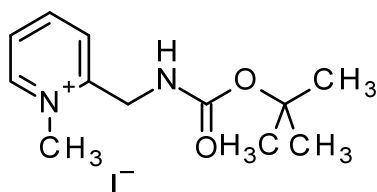
Bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromhidrato de bromuro de~~ etil piridinio (1:1:1)



- Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-~~bromuro de~~ etil piridinio (5,30 g, 14,7 mmol) se sometió a reflujo en 20 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,61 g (79 % del valor teórico) del compuesto del título.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,274 (7,42), 1,293 (16,00), 1,312 (7,71), 2,820 (1,89), 2,839 (5,59), 2,858 (5,48), 2,877 (1,77), 3,383 (4,56), 4,861 (2,70), 4,875 (4,27), 4,890 (2,55), 8,127 (3,08), 8,143 (4,28), 8,147 (4,58), 8,162 (4,07), 8,545 (2,44), 8,565 (2,23), 8,924 (2,40), 8,939 (2,31), 9,056 (3,59).

Ejemplo 40A

- 2-[[terc-butoxicarbonilo]amino]metil}-1-yoduro de metil piridinio



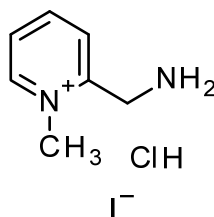
- terc-butilo-(piridina-2-ilmetil)carbamato (470 μl, 2,4 mmol) y yodometano (180 μl, 2,9 mmol) se agitaron en 2,5 ml de acetona en un recipiente cerrado a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 810 mg (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (0,87), 0,008 (0,49), 1,366 (0,77), 1,425 (16,00), 1,487 (0,99), 2,086 (7,32), 2,519 (0,50), 4,290 (12,40), 4,583 (2,42), 4,597 (2,27), 7,887 (0,89), 7,898 (1,23), 7,918 (0,92), 7,988 (0,61), 8,006 (1,06), 8,022 (0,62), 8,551 (0,64), 8,570 (1,10), 8,590 (0,54), 8,972 (1,38), 8,987 (1,31).

Ejemplo 41A

- 2-(aminometil)-1-clorhidrato de yoduro de metilpiridinio (1:1:1)

69

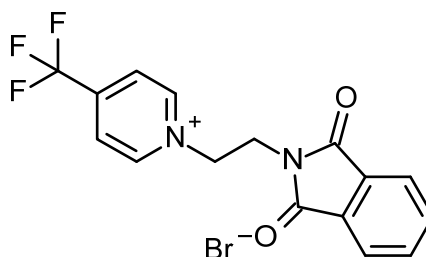


2-[[[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}-1-yoduro de metil piridinio (810 mg, 2,31 mmol) se cargó en 24 ml de diclorometano, se mezcló con ácido clorhídrico en dioxano (5,8 ml, 4,0 M, 23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con diclorometano. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 627 mg (100 % pureza, 95% del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 123$ $[M-I-HCl]^+$

Ejemplo 42A

10 Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(trifluorometilo)~~bromuro de~~ piridinio

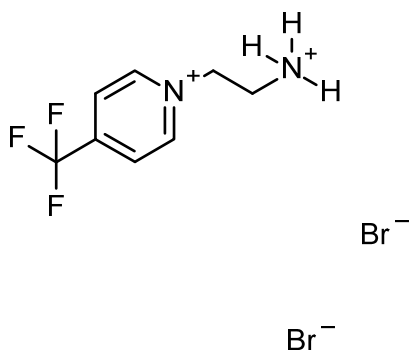


4-(trifluorometilo)piridina (310 μ l, 2,7 mmol) se cargó en 10 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (677 mg, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo aceitoso se mezcló con metil-terc-butil éter y se volvió a concentrar. El residuo ahora sólido se mezcló con metil-terc-butil éter, el sólido se filtró, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 390 mg (100 % pureza, 36 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 LC-MS (Método 3): $R_t = 0,45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 321$ $[M-Br]^+$

Ejemplo 43A

Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(trifluorometilo)~~dibromuro de~~ piridinio

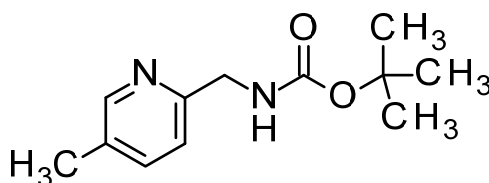


Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(trifluorometilo)~~bromuro de~~ piridinio (390 mg, 972 μmol) se sometió a reflujo en 5 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró. El residuo fue mezclado con tetrahidrofurano, el sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 181 mg (100 % pureza, 53 % del valor teórico) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,329 (0,77), 2,671 (0,69), 3,584 (9,46), 5,002 (10,26), 8,043 (6,71), 8,789 (15,09), 8,805 (16,00), 9,428 (11,27), 9,442 (10,28).

Ejemplo 44A

terc-butilo-[(5-metilpiridina-2-il)metil]carbamato

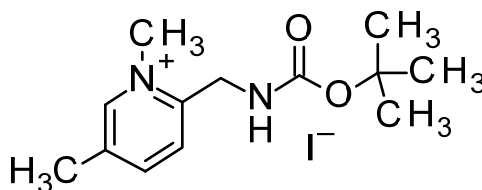


1-(5-metilpiridina-2-il)metanamina (150 mg, 1,23 mmol) se cargó en 4,1 ml de soda cáustica (1N en agua), a 0 °C se mezcló con dicarbonato de di-terc-butilo (340 μl , 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con etanoato de etilo se lavó 2 veces con agua y 1 vez con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; gradiente CH/EE, DC: CH/EE 1/1). Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 168 mg (100 % pureza, 62 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 45A

2-{[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}-1,5-yoduro de dimetil piridinio

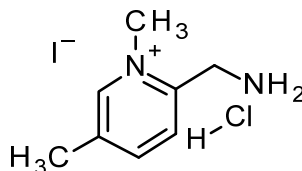


terc-butilo-[(5-metilpiridina-2-il)metil]carbamato (372 mg, 78 % pureza, 1,31 mmol) y yodometano (98 μ l, 1,6 mmol) se agitaron en 1,6 ml de acetona en un recipiente cerrado a 75 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró, el residuo se evaporó 3 veces de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 597 mg (98 % pureza, 123 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M-I]^+$

Ejemplo 46A

2-(aminometil)-1,5-yoduro de clorhidrato de dimetil piridinio (1:1:1)

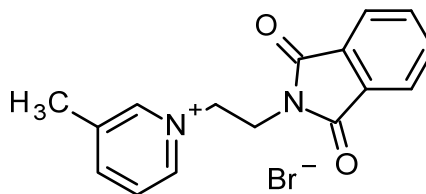


2-{[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}-1,5-yoduro de dimetil piridinio (597 mg, 1,64 mmol) se mezcló con ácido clorhídrico en dioxano (4,1 ml, 4,0 M, 16 mmol) y la mezcla se mezcló durante una hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, el residuo se evaporó 3 veces de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 483 mg (95 % pureza, 93 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 137 $[M-I-HCl]^+$

Ejemplo 47A

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-metilpiridinio bromuro de metilpiridinio

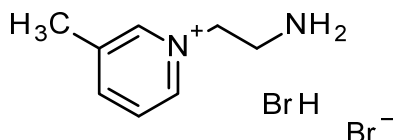


3-metilpiridina (2,00 g, 21,5 mmol) se cargó en 20 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,46 g, 21,5 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La N,N-dimetilformamida se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó con metil-terc-butil éter. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 6,39 g (96 % pureza, 82 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 268$ $[M-Br]^+$

Ejemplo 48A

Bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromhidrato de bromuro de~~ metilpiridinio (1:1:1)



5

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-~~bromuro de~~ metilpiridinio (6,39 g, 18,4 mmol) se sometió a reflujo en 25 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) a 100 °C durante la noche. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró y el residuo se mezcló con tetrahydrofurano. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con tetrahydrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,55 g (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

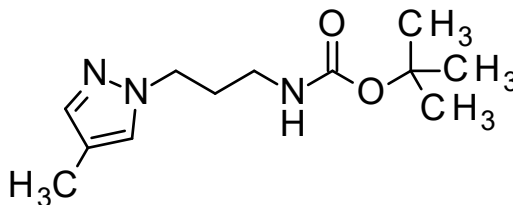
10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,518 (16,00), 3,544 (1,90), 4,829 (1,79), 4,843 (3,01), 4,857 (1,68), 8,101 (2,52), 8,117 (3,09), 8,121 (3,19), 8,136 (2,60), 8,494 (1,72), 8,514 (1,56), 8,894 (1,57), 8,909 (1,50), 9,016 (2,34).

15

Ejemplo 49A

terc-butilo-[3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propil]carbamato



3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina (350 mg, 2,51 mmol) se cargó en 10 ml de tetrahydrofurano y se enfrió a 0 °C. A temperatura se agregaron sucesivamente trietilamina (1,1 ml, 7,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (46,1 mg, 377 μmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (610 μl , 2,6 mmol). Posteriormente, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo entre agua y etanoato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y una solución satura de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 537 mg (43 % pureza, 39 % del valor teórico) del compuesto del título.

20

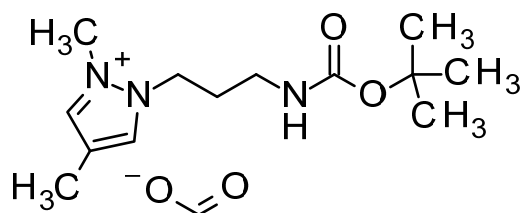
25

LC-MS (Método 6): $R_t = 2,18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$

Ejemplo 50A

Formiato de 1-{3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]propil}-2,4-dimetil-1H-pirazol-2-io

30

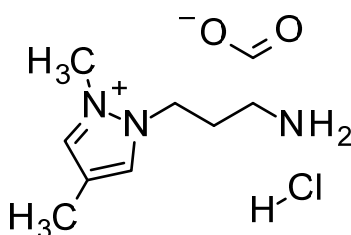


terc-butilo-[3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propil]carbamato (537 mg, 2,24 mmol; 43% pureza) y yodometano (170 μ l, 2,7 mmol) se agitaron en 2,7 ml de acetona en un recipiente cerrado a 75 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,41 min; MS (ESIpos): m/z = 254 $[M-I]^+$

Ejemplo 51A

Clorhidrato de formiato de 1-(3-(aminopropil)-2,4-dimetil-1H-pirazol-2-io (1:1:1)

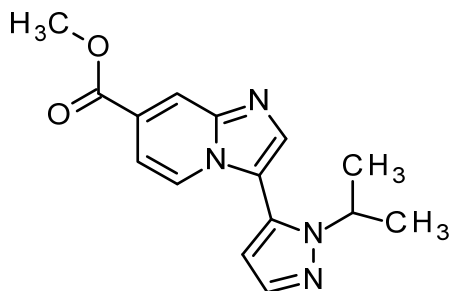


Formiato de 1-{3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]propil}-2,4-dimetil-1H-pirazol-2-io (403 mg, 1,06 mmol) se mezcló con ácido clorhídrico en dioxano (2,6 ml, 4,0 M, 11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró, el residuo se evaporó 3 veces de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 331 mg (98 % pureza, 97 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,24 min; MS (ESIpos): m/z = 154 $[M-I-HCl]^+$

Ejemplo 52A

Metil-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato

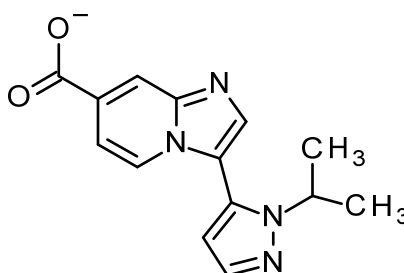


Bajo argón se cargaron metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (200 mg, 662 μmol), (1-isopropil-1H-pirazol-5-il)ácido bórico (122 mg, 795 μmol) y carbonato de potasio (302 mg, 2,2 mmol) en 4 ml de dioxano y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Luego se añadió un complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaladio-diclorometano (27,0 mg, 33,1 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se concentró, el residuo se recogió en etanoato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; gradiente CH/EE 12% EE- 100% EE; flujo: 36 ml/min; DC: CH/EE 1/1). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 80 mg (89 % pureza, 38 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 285$ $[M+H]^+$

Ejemplo 53A

15 Litio-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato
 Li^+



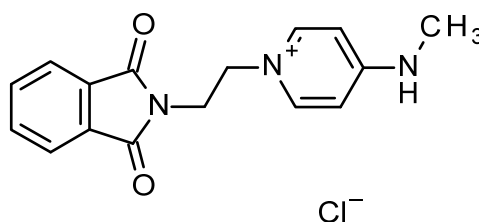
Metil-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (80,0 mg, 89 % pureza, 250 μmol) se cargó en 5 ml de tetrahidrofurano / agua 3:1, se mezcló con hidróxido de litio (12,0 mg, 500 μmol) y se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en acetonitrilo / agua y se liofilizó. Se obtuvieron 90 mg (100 % pureza, 130 % del valor teórico) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,356 (15,82), 1,373 (16,00), 4,352 (0,43), 4,368 (1,10), 4,385 (1,48), 4,401 (1,09), 4,418 (0,43), 6,606 (3,63), 6,611 (3,85), 7,449 (1,57), 7,468 (1,66), 7,674 (0,65), 7,700 (3,24), 7,704 (3,36), 7,765 (4,34), 7,988 (3,46), 8,004 (1,93).

Ejemplo 54A

Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(metilamino)cloruro de piridinio

75



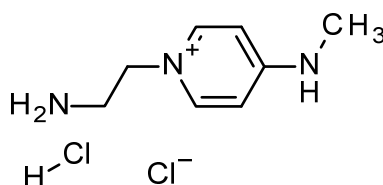
N-metilpiridina-4-amina (1,00 g, 9,25 mmol) se cargó en 10 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-cloroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,94 g, 9,25 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,99 g (100 % pureza, 68 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,857 (16,00), 2,867 (15,78), 3,981 (3,82), 3,991 (4,85), 4,002 (3,96), 4,357 (4,07), 4,368 (4,70), 4,378 (3,51), 6,801 (2,60), 6,806 (2,94), 6,816 (2,64), 6,821 (2,88), 6,882 (3,22), 6,888 (2,82), 6,897 (3,19), 6,903 (2,74), 7,835 (2,94), 7,840 (2,53), 7,844 (4,04), 7,848 (5,05), 7,853 (12,68), 7,861 (12,85), 7,866 (5,22), 7,871 (3,90), 7,874 (2,34), 7,879 (2,71), 8,141 (3,12), 8,145 (3,18), 8,156 (3,02), 8,160 (3,03), 8,350 (2,91), 8,353 (2,83), 8,365 (2,82), 8,368 (2,70), 9,077 (2,07), 9,087 (2,03).

15 **Ejemplo 55A**

clorhidrato de cloruro de 1-(2-aminoetil)-4-(metilamino)piridinio (1:1:1)

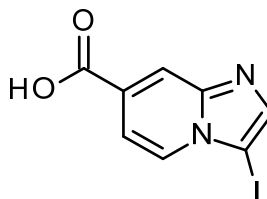


Cloruro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(metilamino)piridinio (16,0 g, 50,2 mmol) se agitó durante 2 días en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado a 100 °C. El sólido precipitado se filtró con succión y se desechó. El filtrado se concentró y el residuo se agitó con tetrahidrofurano. El sólido se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 12 g (100 % pureza, 106 % del valor teórico) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,892 (15,95), 2,904 (16,00), 3,286 (3,87), 3,299 (3,90), 4,462 (4,14), 4,477 (7,20), 4,491 (3,94), 6,910 (2,46), 6,917 (3,11), 6,928 (2,52), 6,935 (3,26), 6,962 (2,92), 6,968 (2,48), 6,980 (2,92), 6,986 (2,51), 8,188 (3,45), 8,206 (3,36), 8,384 (3,46), 8,402 (3,34), 8,575 (3,87), 9,081 (1,81).

Ejemplo 56A

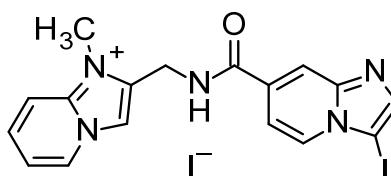
3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico



Metil-3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (1,00 g, 3,31 mmol) se cargó en
 5 20 ml de tetrahidrofurano, se mezcló con una solución de hidróxido de litio (6,6 ml, 1,0
 M, 6,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
 tetrahidrofurano se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se acidificó
 con 4 N ácido clorhídrico (pH 3). El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con
 acetonitrilo y se secó a alto vacío. Del filtrado precipitó más sólido. Este fue aspirado,
 10 se lavó con acetonitrilo y se secó a alto vacío. En total, se obtuvieron 743 mg (100 %
 pureza, 78 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 288$ $[M+H]^+$ **Ejemplo 57A**

Yoduro de 2-({[(3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil]amino}metil)-1-
 15 metilimidazo[1,2-a]piridin-1-io

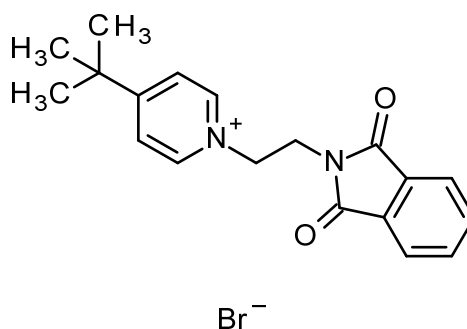


3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (81,4 mg, 283 μ mol) se cargó en
 2 ml de diclorometano, se mezcló con clorhidrato de yoduro 2-(aminometil)-1-
 metilimidazo[1,2-a]piridin-1-io (1:1:1) (92,0 mg, 283 μ mol), clorhidrato de 1-(3-
 20 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (81,3 mg, 424 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina
 (104 mg, 848 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El
 sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con diclorometano y se secó a alto
 vacío. Se obtuvieron 121 mg (100 % pureza, 99 % del valor teórico) del compuesto del
 título.

25 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M-I]^+$ **Ejemplo 58A**

[Bromuro de](#) 4-terc-butilo-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil][bromuro](#)
 de piridinio

77

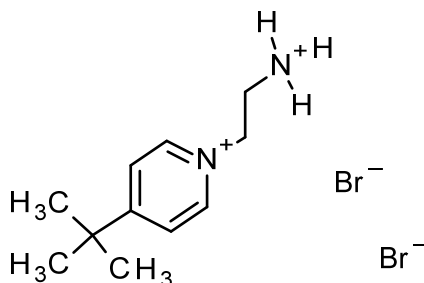


4-terc-butilpiridina (540 μl , 3,7 mmol) se cargó en 5 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (940 mg, 3,70 mmol) y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con metil-terc-butil éter y se volvió a concentrar. El residuo se secó a alto vacío durante 48 horas y luego se agitó nuevamente con metil-terc-butil éter y se concentró. Finalmente, el residuo se mezcló con tetrahidrofurano, el sólido se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,06 g (100 % pureza, 74 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

Ejemplo 59A

Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-terc-dibromuro de butilpiridinio



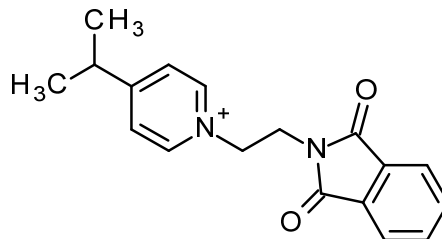
Bromuro de 4-terc-butilo-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]bromuro de piridinio (1,06 g, 2,72 mmol) se agitó en 14 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) a 100 °C durante 48 horas. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este se separó por filtración, se desechó y el filtrado se concentró. El residuo fue mezclado con tetrahidrofurano, el sólido se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 799 mg (100 % pureza, 86 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 179$ $[\text{M}-\text{H}-2\text{Br}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,381 (16,00), 3,522 (0,54), 4,808 (0,43), 4,823 (0,66), 4,837 (0,40), 8,075 (0,41), 8,241 (1,13), 8,258 (1,18), 8,956 (0,88), 8,973 (0,81).

Ejemplo 60A

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-~~bromuro de~~ isopropil-piridinio



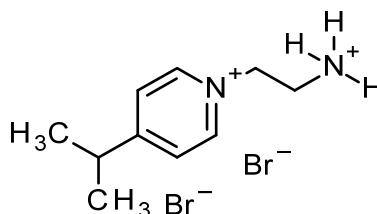
Br^-

- 5 4-isopropil piridina (500 mg, 4,13 mmol) se cargó en 5,5 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,05 g, 4,13 mmol) y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con metil-terc-butil éter, se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,28 g (93 % pureza, 77 % del valor teórico) del compuesto
- 10 del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

Ejemplo 61A

Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-~~bromuro de~~ isopropil-piridinio



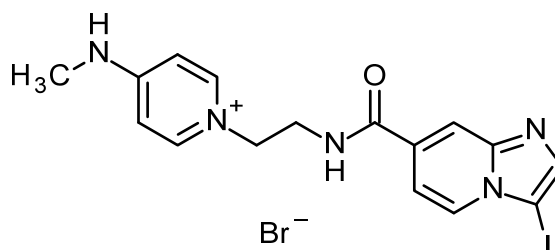
- 15 Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-~~bromuro de~~ isopropil-piridinio (1,28 g, 3,41 mmol) se cargó en 18 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) y se agitó 100 °C durante 48 horas. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este se separó por filtración, se desechó y el filtrado se concentró. El residuo fue mezclado con tetrahidrofurano, se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a
- 20 alto vacío. Se obtuvieron 920 mg (95 % pureza, 79 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[\text{M}-\text{HBr}-\text{Br}]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,43), 1,288 (15,93), 1,305 (16,00), 3,220 (0,92), 3,237 (1,20), 3,254 (0,88), 3,376 (1,32), 4,793 (1,41), 4,807 (2,21), 4,822 (1,33), 8,070 (1,24), 8,135 (3,54), 8,152 (3,67), 8,943 (2,76), 8,959 (2,56).
- 25

Ejemplo 62A

Bromuro de 1-(2-{[(3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil]amino}etil)-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio



3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (550 mg, 1,91 mmol) y
 5 bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-4-(metilamino)~~bromhidrato de bromuro de~~
 piridinio (1:1:1) (657 mg, 2,10 mmol) se cargaron en 30 ml de diclorometano, se
 mezcló con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (549 mg, 2,86
 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (700 mg, 5,73 mmol) y se agitó a temperatura
 ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se aplicó a Isolute® y se purificó por
 10 cromatografía en gel de sílice (28 g Snap Cartridge KP-NH Biotage®; Biotage-Isolera-
 One®; gradiente diclorometano / metanol 10% metanol a 40% metanol). Las fracciones
 que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se
 obtuvieron 797 mg (95 % pureza, 79 % del valor teórico) del compuesto del título.

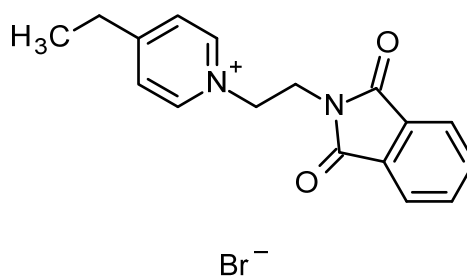
LC-MS (Método 2): $R_t = 0,68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[M-Br]^+$

15 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,950 (1,15), 0,968 (2,48), 0,986 (1,39),
 1,116 (0,45), 1,453 (0,54), 1,470 (0,82), 1,488 (0,58), 2,107 (7,82), 2,136 (0,45), 2,163
 (0,59), 2,181 (0,96), 2,199 (0,50), 2,861 (15,62), 2,873 (16,00), 2,943 (10,33), 2,965
 (1,51), 2,982 (1,52), 2,997 (0,96), 3,040 (1,42), 3,122 (0,68), 3,162 (1,20), 3,176 (1,24),
 3,226 (2,11), 3,706 (4,43), 3,718 (4,65), 3,732 (2,16), 4,304 (3,83), 4,318 (5,58), 4,330
 20 (3,64), 5,756 (0,75), 6,571 (0,92), 6,574 (0,83), 6,587 (1,01), 6,810 (2,49), 6,817 (3,46),
 6,828 (2,44), 6,835 (3,81), 6,848 (3,50), 6,854 (2,40), 6,866 (3,32), 6,873 (2,57), 7,361
 (3,69), 7,364 (4,05), 7,379 (3,74), 7,382 (4,20), 7,872 (11,63), 8,081 (8,11), 8,106
 (3,63), 8,293 (3,37), 8,310 (3,37), 8,395 (5,54), 8,413 (5,27), 8,599 (2,60), 8,611 (2,48),
 8,852 (1,67), 8,866 (3,40), 8,881 (1,72).

25 **Ejemplo 63A**

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-~~bromuro de~~ etil
 piridinio

80

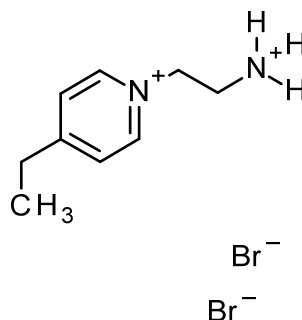


4-etilpiridina (530 μl , 4,7 mmol) se cargó en 6 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,19 g, 4,67 mmol) y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó con metil-terc-butil éter. El sólido se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,35 g (85 % pureza, 68 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 0,44$ min; MS (ESIpos): $m/z = 281$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

10 **Ejemplo 64A**

Dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-~~dibromuro de~~ etil piridinio

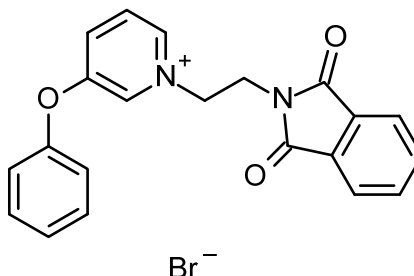


Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-~~bromuro de~~ etil piridinio (1,35 g, 3,74 mmol) se agitó en 21 ml de ácido bromhídrico concentrado (48% en agua) a 100 °C durante 48 horas. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este se separó por filtración y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo fue mezclado con tetrahidrofurano, el sólido se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,11 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,05), 0,008 (1,05), 1,262 (7,42), 1,281 (16,00), 1,300 (7,52), 2,731 (7,67), 2,772 (0,63), 2,891 (9,39), 2,907 (1,82), 2,926 (5,16), 2,945 (5,01), 2,964 (1,57), 3,412 (0,54), 3,485 (1,27), 3,500 (2,39), 3,514 (2,45), 3,526 (1,50), 3,542 (0,93), 3,560 (0,43), 3,637 (0,49), 3,652 (0,87), 3,668 (0,43), 3,971 (1,82), 4,782 (2,02), 4,797 (3,46), 4,810 (1,96), 7,953 (1,42), 8,049 (1,89), 8,089 (5,82), 8,106 (5,78), 8,914 (3,80), 8,930 (3,70).

Ejemplo 65A

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-~~bromuro de~~ fenoxipiridinio



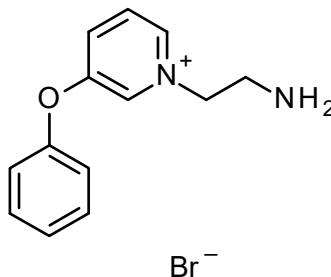
5 3-fenoxipiridina (500 mg, 2,92 mmol) se cargó en 3,8 ml N,N-dimetilformamida, se mezcló con 2-(2-bromoetilo)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (742 mg, 2,92 mmol) y se agitó a 110 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se mezcló con metil-terc-butil éter. El metil-terc-butil éter se decantó y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,1 g (78 % pureza, 69 % del
10 valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 345$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,106 (0,80), 2,328 (0,49), 2,670 (0,44), 2,731 (1,84), 2,766 (0,46), 2,778 (0,44), 2,891 (2,16), 3,853 (0,74), 3,866 (1,03), 3,880 (0,59), 3,932 (0,49), 4,153 (2,44), 4,165 (3,19), 4,177 (2,57), 4,311 (0,54), 4,325 (0,93),
15 4,338 (0,55), 4,819 (2,60), 4,831 (3,18), 4,843 (2,32), 7,064 (0,70), 7,083 (0,80), 7,107 (4,54), 7,126 (5,46), 7,129 (4,33), 7,197 (0,44), 7,258 (1,22), 7,276 (2,98), 7,295 (1,95), 7,395 (3,84), 7,416 (4,99), 7,434 (3,42), 7,450 (0,48), 7,831 (1,77), 7,848 (1,63), 7,857 (1,39), 7,863 (2,38), 7,866 (2,64), 7,878 (16,00), 7,903 (1,24), 8,115 (1,83), 8,129 (1,93), 8,136 (2,26), 8,151 (2,24), 8,165 (0,97), 8,313 (1,99), 8,318 (1,92), 8,335 (1,56),
20 8,340 (1,62), 8,371 (0,60), 8,382 (0,74), 8,992 (2,61), 9,008 (2,49), 9,215 (3,17).

Ejemplo 66A

Bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromuro de~~ fenoxipiridinio



Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-~~bromuro de~~ fenoxipiridinio (1,10 g, 2,59 mmol) se agitó en 14 ml de ácido bromhídrico concentrado

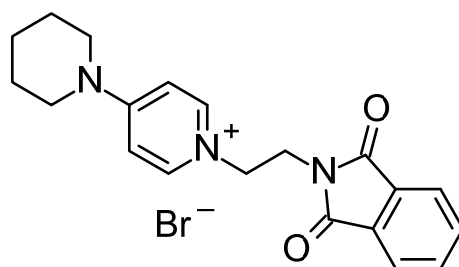
25

(48% en agua) a 100 °C durante 48 horas. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este se separó por filtración y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con metanol / tetrahidrofurano, el sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 593 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,150 (0,75), 0,146 (0,60), 1,760 (0,99), 2,328 (0,99), 2,367 (1,04), 2,670 (0,97), 2,710 (0,91), 2,773 (0,63), 2,864 (0,52), 3,531 (7,25), 3,601 (0,99), 3,634 (0,60), 3,650 (1,14), 4,855 (10,05), 6,971 (0,78), 7,098 (0,97), 7,226 (0,80), 7,265 (13,82), 7,285 (16,00), 7,338 (3,84), 7,356 (8,82), 7,375 (5,30), 7,527 (11,00), 7,547 (14,84), 7,567 (7,68), 7,876 (1,08), 8,048 (6,30), 8,169 (4,92), 8,184 (5,20), 8,191 (7,94), 8,206 (8,17), 8,257 (6,68), 8,281 (3,99), 8,829 (5,54), 8,842 (5,33), 9,055 (9,73).

Ejemplo 67A:

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(piperidin-1-il)piridinio ~~bromuro de~~ piridinio

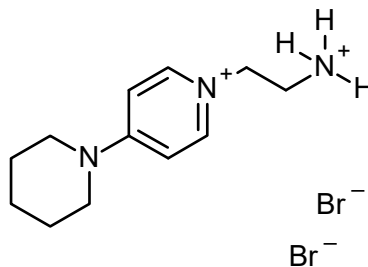


4-(piperidin-1-ilo)piridina (500 mg, 3,08 mmol) se cargaron en 4 ml N,N-dimetilformamida, se agregó 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (783 mg, 3,08 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 692 mg (100 % pureza, 54 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 336 [M-Br]⁺

Ejemplo 68A:

Dihidrobromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(piperidin-1-il)piridinio ~~dibromuro de~~ piridinio



25

Bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(piperidin-1-

il) ~~bromuro de~~ piridinio (690 mg, 1,66 mmol) se agitó en 9 ml de ácido bromhídrico acuoso (48 %) a 100 °C durante 3 horas. Al enfriarse, se precipitó un sólido. Este fue succionado y descartado. El filtrado se concentró y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío.

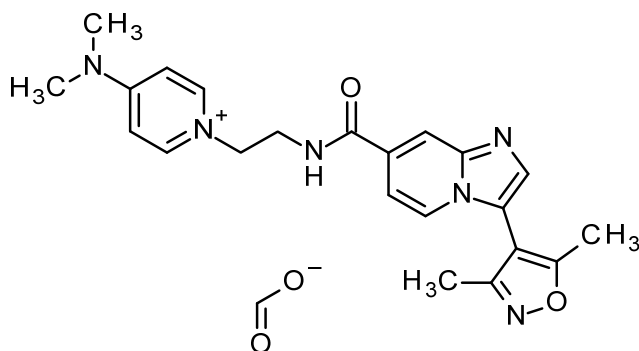
5 El sólido fue nuevamente recogido en 9 ml de ácido bromhídrico acuoso (48 %) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 días. Posteriormente, el sólido precipitado se filtró con succión y se desechó. El filtrado se concentró y el residuo se mezcló con tetrahidrofurano. El sólido se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 390 mg (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (2,18), 0,008 (2,12), 1,596 (12,04), 1,605 (10,17), 1,689 (5,81), 1,701 (5,76), 3,333 (5,34), 3,346 (5,36), 3,479 (2,67), 3,542 (0,88), 3,695 (12,37), 3,708 (16,00), 3,722 (12,32), 4,367 (5,26), 4,382 (9,20), 4,396 (4,81), 7,280 (13,14), 7,300 (13,63), 8,011 (5,15), 8,207 (10,12), 8,225 (9,57).

15 FORMAS DE REALIZACIÓN:

Ejemplo 1

Formiato de 4-(dimetilamino)-1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil] ~~formiato de~~ piridinio



20 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μmol) y bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-4-(dimetilamino) ~~bromhidrato de bromuro de~~ piridinio (1:1:1) (63,6 mg, 194 μmol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezcló con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μmol) y 4-dimetilaminopiridina

25 (71,2 mg, 583 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el

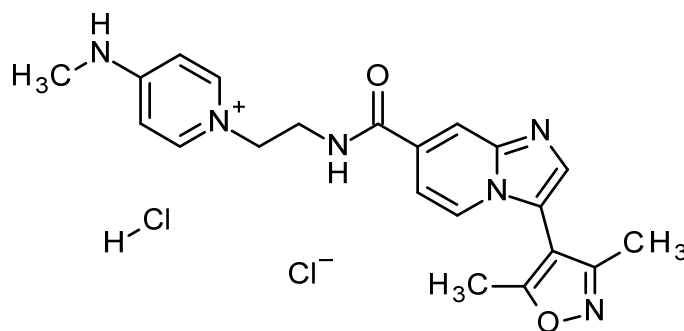
producto se combinaron, se evaporaron y se liofilizaron durante la noche a partir de acetonitrilo / agua. Se obtuvieron 50 mg (56% del valor teórico, 98% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

5 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,114 (10,41), 2,323 (10,60), 3,155 (16,00), 3,748 (1,56), 3,760 (1,60), 4,405 (1,64), 7,005 (2,22), 7,023 (2,22), 7,304 (0,94), 7,321 (0,91), 7,860 (2,03), 8,207 (2,56), 8,339 (1,60), 8,508 (1,17).

Ejemplo 2

10 Clorhidrato de cloruro 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~clorhidrato de cloruro de~~ piridinio (1:1:1)



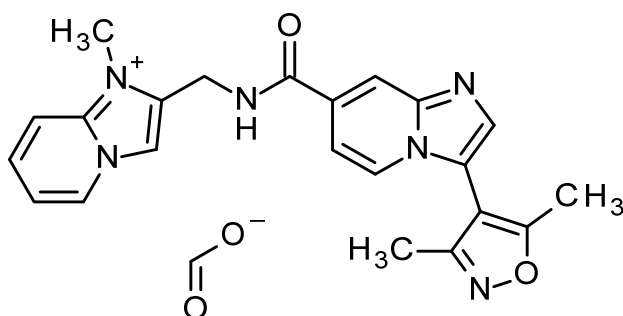
15 Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio (500 mg, 1,15 mmol) se cargaron en 1,1 ml 4 N ácido clorhídrico acuoso y se agitó durante 5 minutos. Luego, la mezcla de reacción se evaporó. El proceso se realizó cuatro veces. El residuo se disolvió en 5 ml de agua y se liofilizó. Se obtuvieron 507 mg (96% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCl-Cl]^+$

20 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,173 (15,69), 2,395 (16,00), 2,854 (5,59), 2,866 (5,59), 3,757 (0,80), 3,770 (1,79), 3,783 (1,85), 3,796 (0,88), 4,404 (1,51), 4,416 (2,17), 4,428 (1,38), 6,837 (1,00), 6,843 (1,21), 6,855 (1,07), 6,862 (1,24), 6,917 (0,98), 6,934 (0,97), 7,801 (1,01), 7,814 (0,74), 8,182 (1,32), 8,200 (1,30), 8,379 (1,33), 8,397 (1,32), 8,522 (3,44), 8,635 (1,76), 8,653 (1,67), 9,061 (0,52), 9,732 (0,62).

Ejemplo 3

25 Formiato de 2-([3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)metil]-1-metilimidazo[1,2-a]piridin-1-ilo~~formiato~~



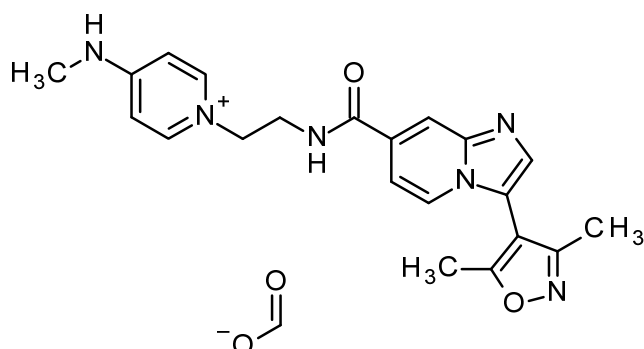
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μmol) y 2-(aminometil)-1-metilimidazo[1,2-a]clorhidrato de yoduro de piridin-1-io (1:1:1) (63,3 mg, 194 μmol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezcló con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μmol) y la mezcla se mezcló durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se liofilizaron durante la noche a partir de acetonitrilo / agua. Se obtuvieron 55 mg (62% del valor teórico, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,007 (0,47), 1,563 (0,49), 2,116 (1,11), 2,124 (16,00), 2,146 (0,71), 2,325 (0,96), 2,333 (15,60), 3,495 (0,42), 3,898 (0,49), 4,073 (13,30), 4,856 (2,06), 4,866 (1,99), 7,442 (1,17), 7,445 (1,18), 7,457 (1,15), 7,460 (1,13), 7,522 (0,76), 7,535 (1,49), 7,549 (0,80), 7,884 (4,49), 8,007 (0,79), 8,025 (1,04), 8,040 (0,88), 8,206 (1,72), 8,225 (1,36), 8,262 (1,61), 8,277 (1,50), 8,352 (2,28), 8,427 (1,67), 8,546 (1,75), 8,899 (1,07), 8,912 (1,03), 10,079 (0,51), 10,089 (0,91), 10,100 (0,48).

Ejemplo 4

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)formiato de piridinio



Método preparativo 1:

3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (865 mg, 3,36 mmol) se cargó en 10 ml de diclorometano, se mezcló con [dibromuro de 1-\(2-amonio—etil\)-4-\(metilamino\)dibromuro de piridinio](#) (1,16 g, 3,70 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,23 g, 10,1 mmol) e clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (967 mg, 5,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (110 g Biotage NH-Snap Cartridge®; Biotage-Isolera-One®; gradiente diclorometano / metanol 2% metanol - 40% metanol; flujo: 100 ml/min). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron. Posteriormente, el producto bruto se disolvió en 10 ml de agua / acetonitrilo, se mezcló con 3 ml de ácido fórmico y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se purificó en varias porciones mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Se obtuvieron dos fracciones que contenían producto. La primera fracción que contenía el producto fue evaporada y liofilizada. Se obtuvieron 167 mg (11% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,114 (15,52), 2,323 (16,00), 2,854 (6,29), 3,714 (2,38), 3,725 (2,45), 4,332 (2,60), 6,835 (1,27), 6,854 (0,92), 6,886 (0,97), 7,290 (1,24), 7,304 (1,20), 7,863 (2,79), 8,119 (1,21), 8,177 (1,95), 8,217 (1,27), 8,228 (1,17), 8,312 (1,39), 8,329 (1,31), 8,541 (1,49).

La segunda fracción que contenía el producto fue evaporada, se disolvió en 10 ml de acetonitrilo / agua, se mezcló con 3 ml de ácido fórmico y se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se liofilizó. Se

obtuvieron 360 mg (25% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M - HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,116 (15,89), 2,325 (16,00), 2,857 (5,52), 2,869 (5,49), 3,700 (1,07), 3,714 (2,07), 3,726 (2,13), 3,740 (1,12), 4,316 (1,56),
 5 4,330 (2,23), 4,342 (1,44), 6,842 (1,29), 6,856 (2,89), 6,873 (1,11), 7,274 (1,48), 7,277 (1,50), 7,295 (1,54), 7,866 (3,76), 8,105 (1,38), 8,123 (1,24), 8,164 (2,85), 8,222 (1,71), 8,240 (1,61), 8,310 (1,37), 8,327 (1,27), 8,449 (1,14), 8,922 (0,42), 9,085 (0,53).

Método preparativo 2:

Paso 1: Carga del intercambiador de iones:

10 En un cartucho vacío se echaron 90 ml de cloroformo Amberlite IRA 410. Se agregaron al intercambiador iónico 500 ml de una solución acuosa de formiato de sodio 1 M, seguido de 500 ml de agua.

Paso 2: Intercambio cloruro / formiato:

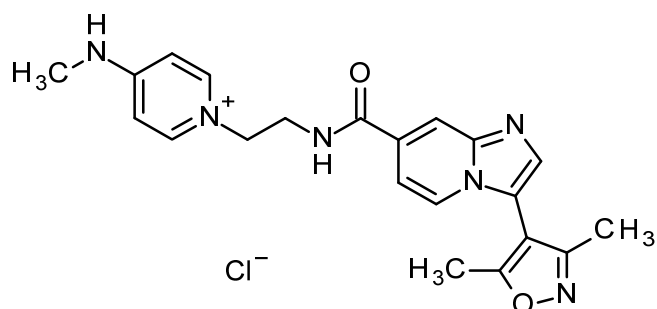
15 Cloruro de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio (1,00 g, 2,34 mmol) se disolvieron en 3 ml de agua y se echó sobre el intercambiador iónico descrito en el paso 1. El intercambiador de iones se lavó con 250 ml de agua, los filtrados combinados se concentraron y se secaron a alto vacío. El residuo se dividió en tres y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua,
 20 B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 787 mg (100 % pureza, 77 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M - HCO_2]^+$

25 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,115 (15,84), 2,324 (16,00), 2,856 (4,73), 2,868 (4,74), 3,698 (0,94), 3,712 (1,91), 3,724 (1,98), 3,738 (0,99), 4,311 (1,51), 4,325 (2,18), 4,337 (1,40), 6,842 (1,55), 6,853 (2,27), 6,860 (1,64), 7,272 (1,35), 7,290 (1,40), 7,864 (3,67), 8,100 (1,35), 8,118 (1,15), 8,161 (2,47), 8,220 (1,44), 8,238 (1,40), 8,306 (1,26), 8,323 (1,24), 8,440 (1,95).

30 **Ejemplo 5:**

Cloruro de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~cloruro de~~ piridinio



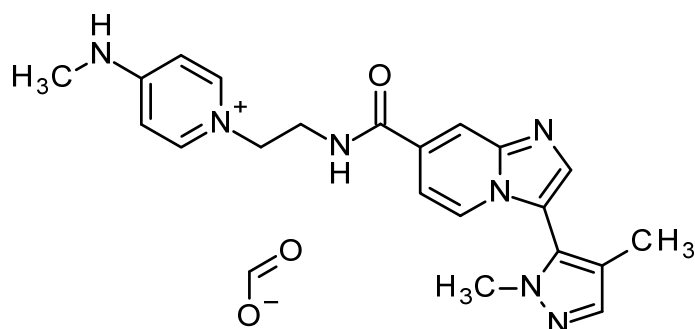
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (2,97 g, 10,64 mmol) y [dicloruro de](#) 1-(2-amonio etil)-4-(metilamino)~~dicloruro de~~ piridinio (2,38 g, 10,64 mmol) se cargaron en 30 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,09 g, 16,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,90 g, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se aplicó a Isolute® y se purificó por cromatografía en columna (375 g Biotage Snap Cartridge KP-NH®; Biotage-Isolera-One®; gradiente diclorometano / metanol 5% metanol - 40% metanol; flujo: 150ml/min). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó. E obtuvieron 2,55 g (100 % pureza, 56 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-Cl]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,118 (15,72), 2,327 (16,00), 2,861 (11,94), 2,943 (0,44), 3,323 (1,28), 4,336 (1,43), 4,349 (2,05), 4,361 (1,30), 6,845 (1,22), 6,864 (2,11), 6,887 (1,07), 7,290 (1,49), 7,293 (1,39), 7,307 (1,50), 7,311 (1,44), 7,868 (5,44), 8,119 (1,20), 8,137 (1,24), 8,190 (2,69), 8,223 (2,08), 8,241 (1,97), 8,319 (1,35), 8,337 (1,24), 9,027 (0,44).

Ejemplo 6

[Formiato de](#) 1-[2-(3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil]aminoetil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (59,0 mg, 230 μ mol) y [dibromuro de](#) 1-(2-amonio etil)-4-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio

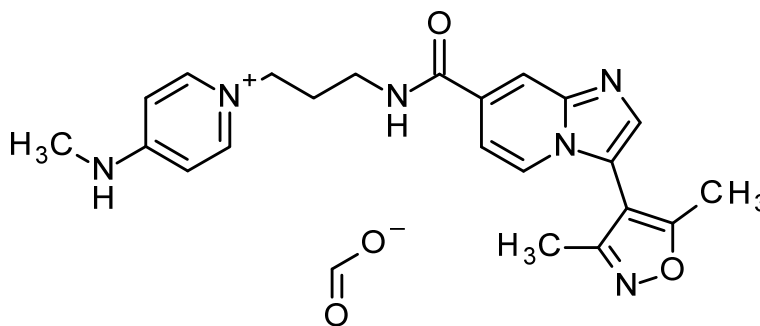
(72,1 mg, 230 μ mol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezcló con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (66,2 mg, 345 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (84,4 mg, 691 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron. Se obtuvieron 41 mg (39% del valor teórico, 96% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,95), 0,008 (0,79), 1,069 (0,58), 1,872 (14,04), 2,103 (0,48), 2,144 (0,44), 2,860 (4,76), 3,637 (0,99), 3,652 (16,00), 3,717 (1,54), 3,729 (1,59), 3,901 (0,52), 4,315 (1,25), 4,329 (1,85), 4,341 (1,16), 6,839 (1,01), 6,856 (1,95), 6,874 (0,87), 6,880 (0,79), 7,316 (1,27), 7,334 (1,33), 7,508 (3,86), 7,980 (4,00), 8,046 (1,62), 8,064 (1,52), 8,112 (1,07), 8,129 (1,06), 8,205 (2,13), 8,312 (1,17), 8,330 (1,09), 8,557 (2,73), 9,144 (0,41).

Ejemplo 7

Formiato de 1-[3-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)propil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) y bromhidrato de bromuro de 1-(3-aminopropil)-4-(metilamino)~~bromhidrato de bromuro de~~ piridinio (1:1:1) (63,6 mg, 194 μ mol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B;

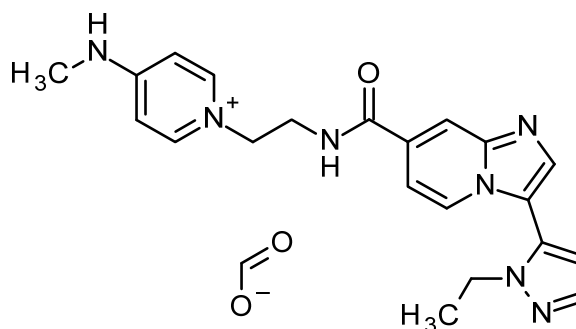
26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 41 mg (44% del valor teórico, 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

5 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,035 (0,42), 2,052 (1,54), 2,068 (2,34), 2,085 (1,61), 2,112 (3,08), 2,123 (15,78), 2,152 (0,46), 2,320 (2,82), 2,333 (16,00), 2,849 (6,22), 2,861 (6,05), 3,157 (0,85), 3,300 (0,96), 3,316 (2,41), 3,330 (2,39), 3,346 (0,94), 4,207 (1,77), 4,224 (3,47), 4,241 (1,74), 6,850 (1,17), 6,868 (1,20), 6,912 (1,11), 6,929 (1,14), 7,361 (1,78), 7,381 (1,83), 7,697 (0,70), 7,863 (4,51), 8,163 (1,59), 8,166 (1,67), 8,181 (1,60), 8,184 (1,64), 8,230 (6,07), 8,248 (1,93), 8,364 (1,60), 8,382 (1,59), 8,432 (4,36), 8,943 (0,81), 9,088 (0,47).

Ejemplo 8

Formiato de 1-[2-(~~{3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il}carbonil~~)amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



15

3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (39,0 mg, 152 μ mol) y dibromuro 1-(2-amonio etil)-4-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio (47,6 mg, 152 μ mol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (43,8 mg, 228 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (55,8 mg, 457 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se liofilizaron durante la noche a partir de acetonitrilo / agua. Se obtuvieron 15 mg (22% del valor teórico, 96% pureza) del compuesto del título.

25

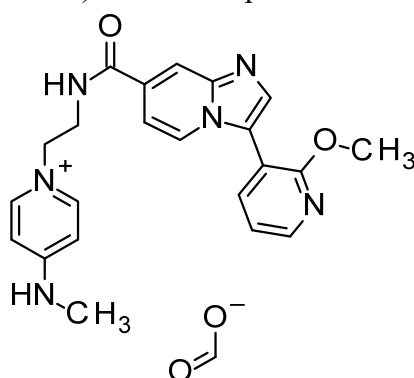
LC-MS (Método 2): $R_t = 0,67$ min; MS (ESI $_{neg}$): $m/z = 388$ $[M-HCO_2-2H]^-$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,68), -0,008 (6,13), 0,008

(5,34), 0,146 (0,68), 1,272 (7,25), 1,290 (16,00), 1,308 (7,36), 2,150 (0,84), 2,328 (1,36), 2,367 (1,00), 2,670 (1,39), 2,710 (1,10), 2,860 (8,27), 2,869 (7,96), 3,714 (3,04), 3,727 (3,12), 4,063 (2,04), 4,081 (6,31), 4,099 (6,21), 4,117 (1,94), 4,323 (3,61), 6,692 (6,31), 6,697 (6,39), 6,838 (3,22), 6,847 (3,46), 6,857 (3,35), 7,319 (2,59), 7,337 (2,67),
 5 7,716 (6,05), 7,720 (6,00), 7,793 (0,60), 8,011 (8,56), 8,100 (2,12), 8,115 (2,33), 8,184 (4,84), 8,280 (3,43), 8,298 (5,18), 8,316 (2,15), 8,559 (5,39), 8,792 (1,28), 9,022 (1,36).

Ejemplo 9

Formiato de 1-[2-(3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



10

3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (47,7 mg, 92 % pureza, 163 μmol) y dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio (51,1 mg, 163 μmol) se cargaron en 5,3 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (46,9 mg, 245 μmol) y
 15 4-dimetilaminopiridina (59,8 mg, 489 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones
 20 que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 49,5 mg (64% del valor teórico, 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $R_t = 0,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 403$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

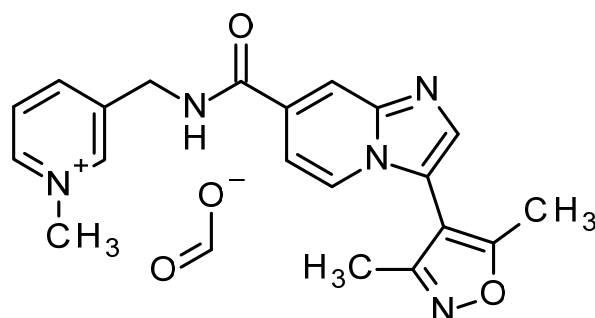
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,43), 0,008 (1,23), 2,154 (1,28), 2,857 (4,86), 2,869 (4,85), 2,942 (0,51), 3,715 (1,61), 3,728 (1,56), 3,901 (16,00), 4,315 (1,18), 4,330 (1,65), 4,342 (1,07), 6,837 (0,68), 6,843 (1,17), 6,858 (2,39), 6,874 (1,18), 6,880 (0,69), 7,181 (1,40), 7,193 (1,51), 7,199 (1,44), 7,212 (1,43), 7,263 (1,20), 7,267 (1,20), 7,281 (1,17), 7,285 (1,27), 7,865 (4,02), 7,908 (1,55), 7,913 (1,67), 7,927 (1,59), 7,931 (1,56), 8,110 (1,11), 8,128 (1,21), 8,137 (1,89), 8,156 (3,68),

25

8,307 (1,14), 8,325 (1,01), 8,340 (1,53), 8,345 (1,56), 8,353 (1,51), 8,358 (1,39), 8,488 (1,48), 8,903 (0,71), 8,915 (0,71), 9,044 (0,51), 9,058 (0,97), 9,071 (0,49).

Ejemplo 10

Formiato de 3-[(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil}amino)metil]-1-formiato-de-metilpiridinio



3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) y 3-(aminometil)-1-clorhidrato de yoduro de metilpiridinio (1:1:1) (55,7 mg, 194 μ mol) se cargaron en 6 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se purificaron nuevamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 78 mg (97% del valor teórico, 98% pureza) del compuesto del título.

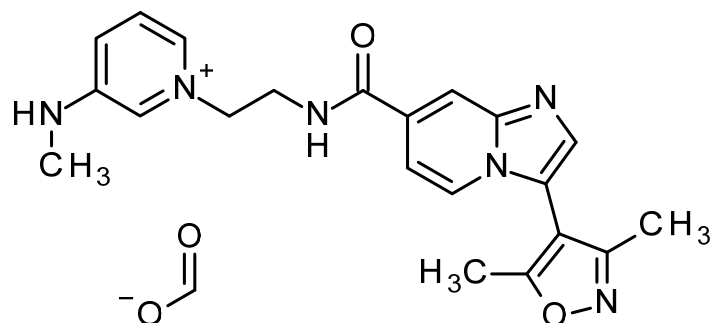
LC-MS (Método 3): R_t = 0,23 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,124 (16,00), 2,334 (15,98), 3,431 (0,50), 4,365 (11,33), 4,688 (2,67), 4,702 (2,69), 5,755 (1,65), 7,388 (1,43), 7,392 (1,47), 7,406 (1,46), 7,410 (1,51), 7,891 (5,48), 8,094 (0,88), 8,109 (1,09), 8,114 (1,14), 8,129 (1,01), 8,274 (2,00), 8,292 (1,92), 8,318 (2,71), 8,391 (0,79), 8,537 (1,28), 8,557 (1,17), 8,890 (1,33), 8,905 (1,29), 9,022 (2,16), 9,603 (0,87).

Ejemplo 11

Formiato de 1-[2-(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-

il]carbonil}amino)etil]-3-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio

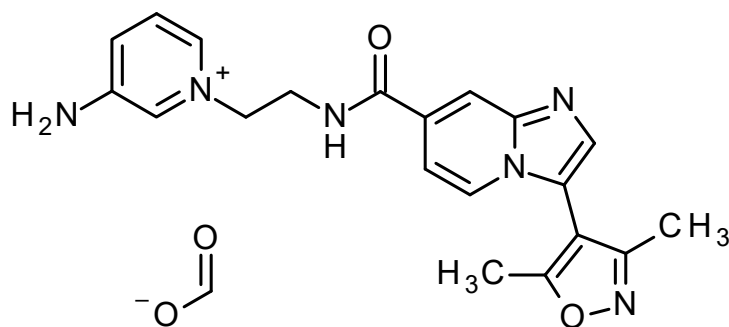


3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (60,0 mg, 233 μmol) y ~~dibromuro de~~ 1-(2-amonio etil)-3-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio (73,0 mg, 233 μmol) se cargaron en 3 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (67,1 mg, 350 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (85,5 mg, 700 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 43 mg (42% del valor teórico, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (4,93), 0,008 (4,93), 0,146 (0,61), 2,115 (15,55), 2,147 (0,75), 2,323 (16,00), 2,366 (0,66), 2,388 (1,51), 2,670 (0,87), 2,710 (0,76), 2,732 (6,20), 2,745 (6,23), 3,845 (1,56), 3,858 (1,61), 4,611 (1,32), 4,624 (1,98), 4,637 (1,27), 7,180 (0,85), 7,190 (0,89), 7,243 (1,42), 7,247 (1,44), 7,261 (1,42), 7,265 (1,51), 7,580 (0,85), 7,602 (1,21), 7,607 (1,27), 7,681 (1,30), 7,695 (1,41), 7,702 (0,90), 7,717 (0,95), 7,871 (4,82), 8,127 (3,70), 8,139 (1,68), 8,154 (1,86), 8,233 (2,00), 8,251 (1,87), 8,378 (0,78), 8,911 (0,76).

Ejemplo 12

~~Formiato de~~ 3-amino-1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]~~formiato de~~ piridinio



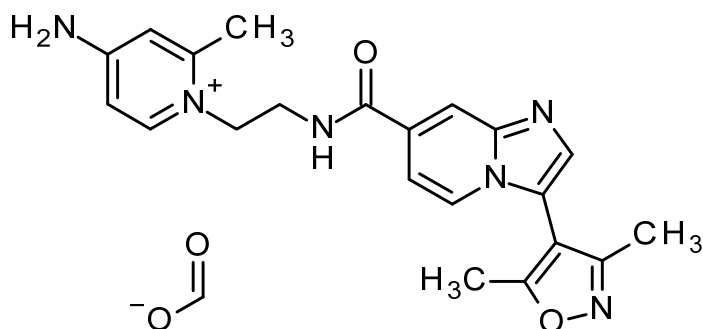
Se obtuvieron 17 mg (17% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título como subproducto en la preparación de [formiato de](#) 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-3-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 377$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,81), -0,008 (6,93), 0,008 (6,53), 0,146 (0,81), 2,073 (0,94), 2,114 (15,69), 2,322 (16,00), 2,366 (0,52), 2,670 (0,63), 2,710 (0,54), 2,941 (1,11), 3,805 (1,38), 3,817 (1,44), 4,592 (1,69), 6,634 (1,96), 7,260 (1,09), 7,278 (1,15), 7,547 (0,77), 7,572 (1,25), 7,642 (1,00), 7,656 (1,08), 7,678 (0,67), 7,868 (4,82), 8,102 (1,82), 8,116 (1,44), 8,140 (2,00), 8,223 (1,67), 8,241 (1,56), 8,554 (2,52).

Ejemplo 13

[Formiato de](#) 4-amino-1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-2-~~formiato de~~ metilpiridinio



3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (60,0 mg, 233 μ mol) y [dibromuro de](#) 4-amino-1-(2-amonio etil)-2-~~dibromuro de~~ metilpiridinio (73,0 mg, 233 μ mol) se cargaron en 3 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (67,1 mg, 350 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (85,5 mg, 700 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm,

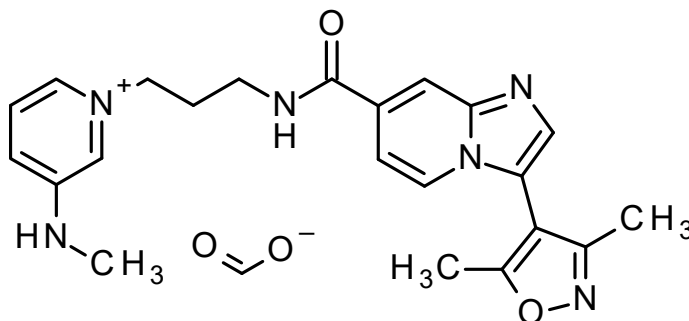
eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se purificaron nuevamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 36 mg (34% del valor teórico, 96% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,561 (0,80), 1,573 (0,80), 2,118 (15,68), 2,147 (0,98), 2,326 (16,00), 2,352 (0,47), 2,630 (13,63), 2,670 (0,59), 2,709 (0,44), 3,462 (1,08), 3,778 (2,45), 3,792 (2,52), 3,806 (1,26), 3,895 (1,03), 4,558 (1,57), 4,572 (2,78), 4,586 (1,53), 6,331 (2,50), 7,274 (1,43), 7,292 (1,49), 7,511 (0,86), 7,516 (0,86), 7,533 (1,74), 7,538 (1,83), 7,574 (2,11), 7,596 (1,02), 7,874 (3,58), 7,981 (1,04), 8,150 (2,89), 8,235 (1,56), 8,253 (1,48), 8,400 (2,24), 8,408 (2,28).

Ejemplo 14

Formiato de 1-[3-(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil}amino)propil]-3-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (60,0 mg, 233 μ mol) y dibromuro de 1-(3-amoniopropil)-3-(metilamino)~~dibromuro de~~ piridinio (76,3 mg, 233 μ mol) se cargaron en 7,5 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (67,1 mg, 350 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (85,5 mg, 700 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se

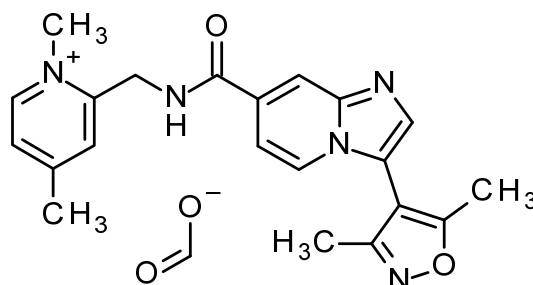
obtuvieron 42 mg (40% del valor teórico, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,67$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 403$ $[M-2H-HCO_2]^-$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (1,55), 0,008 (1,43), 2,124 (15,80), 2,146 (1,04), 2,194 (1,14), 2,210 (1,69), 2,227 (1,16), 2,323 (1,25), 2,333 (16,00), 2,524 (0,90), 2,780 (5,84), 2,792 (5,89), 3,357 (5,15), 3,371 (5,15), 4,526 (1,27), 4,543 (2,52), 4,561 (1,23), 7,362 (1,52), 7,383 (1,44), 7,568 (0,90), 7,573 (0,93), 7,590 (1,17), 7,595 (1,21), 7,714 (1,08), 7,728 (1,17), 7,735 (0,85), 7,750 (0,85), 7,867 (4,82), 8,213 (1,52), 8,227 (1,63), 8,239 (5,30), 8,257 (2,60), 8,525 (2,73), 8,948 (0,47).

Ejemplo 15

10 Formiato de 2-[(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)metil]-1,4-~~formiato de~~ dimetilpiridinio



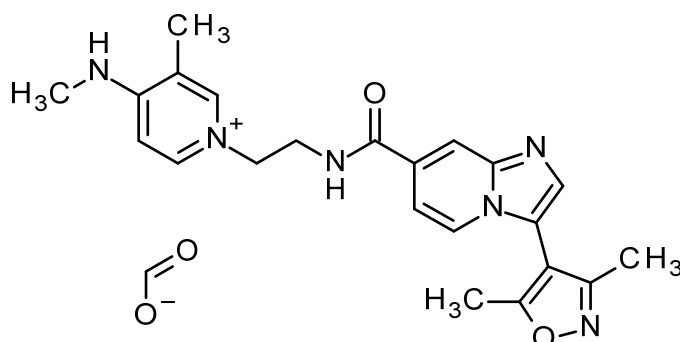
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) y 2-(aminometil)-1,4-yoduro de clorhidrato de dimetil piridinio (1:1:1) (58,4 mg, 194 μ mol) se cargaron en 15 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, 15 B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 35 mg (98 % pureza, 42 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,63$ min; MS (ESI^{pos}): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,008 (1,03), 0,008 (0,81), 2,129 (16,00), 2,329 (1,46), 2,338 (15,97), 2,464 (0,46), 2,579 (10,08), 4,322 (10,68), 4,360 (0,46), 4,890 (2,68), 4,903 (2,71), 5,754 (1,84), 7,425 (1,44), 7,429 (1,49), 7,443 (1,46), 7,447 (1,49), 7,848 (1,19), 7,864 (1,14), 7,905 (5,07), 7,919 (2,28), 8,280 (1,99), 8,298 (1,88), 8,396 (2,62), 8,502 (1,83), 8,850 (2,03), 8,866 (1,97), 9,909 (0,75).

30 **Ejemplo 16**

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-3-metil-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



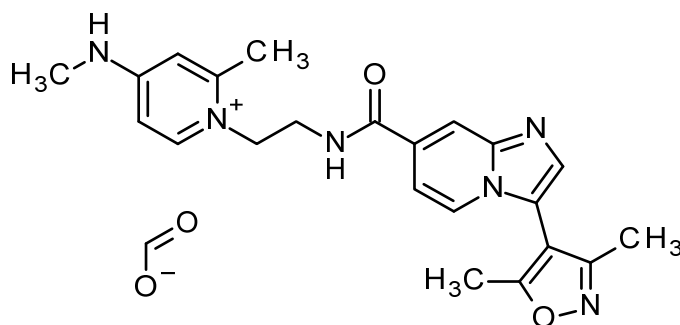
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (50,0 mg, 179 μ mol) y clorhidrato de cloruro de 1-(2-aminoetil)-3-metil-4-(metilamino)~~clorhidrato de cloruro de~~ piridinio (1:1:1) (46,9 mg, 197 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,5 mg, 269 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (65,6 mg, 537 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en metanol, se mezcló con 0,5 ml de ácido fórmico y se evaporó en un evaporador rotatorio a 50 °C durante un período de 15 minutos. Luego, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10% B; 5 min 10% B; 19 min 50% B; 20 min 95% B; 26 min 10% B; flujo: 100 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, se disolvió el residuo en agua / acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 43,3 mg (100 % pureza, 54 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,080 (10,98), 2,115 (16,00), 2,146 (0,61), 2,324 (15,78), 2,908 (5,10), 2,915 (4,84), 3,447 (1,02), 3,733 (1,81), 3,744 (1,83), 4,349 (2,08), 6,825 (1,53), 6,843 (1,54), 7,285 (1,34), 7,303 (1,37), 7,861 (2,13), 8,114 (0,63), 8,169 (2,44), 8,215 (1,31), 8,238 (2,79), 8,295 (1,11), 8,312 (1,08), 8,551 (0,77).

Ejemplo 17

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-2-metil-4-(metilamino)~~formiato de~~ piridinio



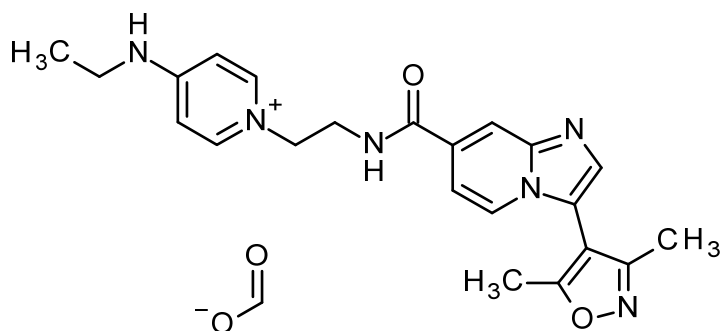
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (50,0 mg, 179 μmol) y [clorhidrato de cloruro de](#) 1-(2-aminoetil)-2-metil-4-(metilamino)~~clorhidrato de cloruro de~~ piridinio (1:1:1) (46,9 mg, 197 μmol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,5 mg, 269 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (65,6 mg, 537 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en metanol, se mezcló con 0,5 ml de ácido fórmico y se evaporó en un evaporador rotatorio a 50 °C durante un período de 15 minutos. Luego, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10% B; 5 min 10% B; 19 min 50% B; 20min 95% B; 26 min 10% B; flujo: 100 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, se disolvió el residuo en agua / acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 36 mg (100 % pureza, 45 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,39), 0,008 (0,90), 2,074 (0,54), 2,119 (16,00), 2,146 (0,83), 2,327 (15,93), 2,606 (6,17), 2,828 (2,07), 2,849 (3,06), 2,859 (2,53), 3,434 (1,28), 3,692 (2,02), 3,705 (2,00), 4,331 (1,79), 4,344 (1,55), 6,747 (1,60), 6,800 (1,09), 7,291 (1,07), 7,307 (1,06), 7,868 (1,71), 8,024 (0,52), 8,041 (0,59), 8,173 (1,63), 8,229 (1,42), 8,245 (1,28), 8,534 (0,43).

Ejemplo 18

[Formiato de](#) 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-4-(etilamino)~~formiato de~~ piridinio



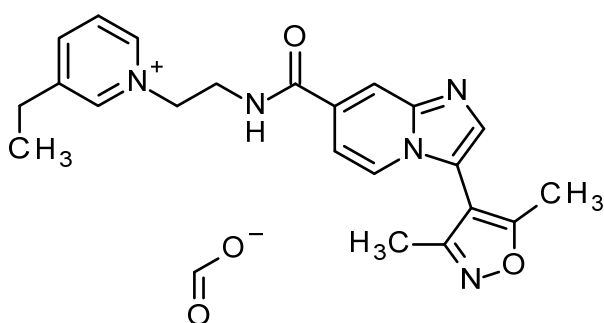
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (100 mg, 358 μ mol) y [dicloruro de](#) 1-(2-amonio etil)-4-(etilamino)~~dicloruro de~~ piridinio (93,8 mg, 394 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (103 mg, 537 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (131 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, se disolvió el residuo en agua / acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 112 mg (100 % pureza, 69 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,05), 0,008 (1,00), 1,136 (3,32), 1,154 (7,09), 1,172 (3,42), 2,115 (15,93), 2,324 (16,00), 3,228 (0,56), 3,246 (1,48), 3,263 (1,75), 3,277 (1,54), 3,295 (0,77), 3,712 (1,57), 3,723 (1,61), 4,325 (1,88), 6,857 (1,83), 6,863 (1,80), 6,875 (1,81), 7,282 (1,31), 7,300 (1,35), 7,862 (4,54), 8,111 (0,97), 8,129 (1,04), 8,171 (2,38), 8,216 (1,74), 8,234 (1,63), 8,281 (1,01), 8,297 (0,96), 8,549 (2,43).

Ejemplo 19

[Formiato de](#) 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-3-~~formiato de~~ etilpiridinio



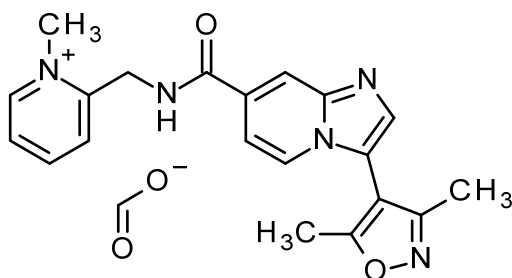
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μmol) y bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromhidrato de bromuro de~~etil-piridinio (1:1:1) (60,7 mg, 194 μmol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se
 5 mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B;
 10 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, se disolvió el residuo en agua / acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 67 mg (99 % pureza, 79 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,125 (3,30), 1,144 (6,98), 1,162 (3,39), 2,108 (15,98), 2,317 (16,00), 2,728 (0,97), 2,747 (2,86), 2,766 (2,79), 2,785 (0,89), 3,434 (0,61), 3,899 (0,76), 3,913 (1,75), 3,926 (1,78), 3,939 (0,79), 4,817 (1,94), 7,271 (1,24), 7,289 (1,28), 7,853 (3,00), 8,019 (0,97), 8,035 (1,22), 8,039 (1,24), 8,055 (1,07), 8,188 (4,11), 8,206 (1,49), 8,457 (1,37), 8,478 (1,25), 8,585 (1,06), 9,008 (1,04), 9,021
 20 (1,01), 9,153 (1,48).

Ejemplo 20

Formiato de 2-[(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil]amino)metil]-1-~~formiato de~~metilpiridinio



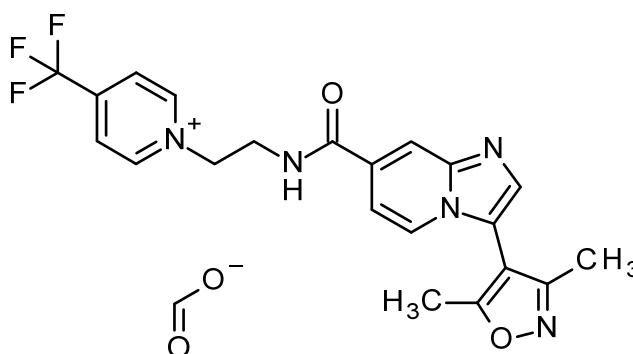
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (50,0 mg, 179 μ mol) y 2-(aminometil)-1-clorhidrato de yoduro de metilpiridinio (1:1:1) (51,3 mg, 179 μ mol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,5 mg, 269 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (65,6 mg, 537 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 40 mg (100 % pureza, 55 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,26 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,60), 0,008 (0,54), 2,075 (0,57), 2,130 (16,00), 2,285 (0,57), 2,339 (15,95), 2,942 (0,95), 3,408 (1,20), 4,411 (11,92), 4,951 (2,75), 4,964 (2,70), 7,429 (1,36), 7,432 (1,33), 7,447 (1,37), 7,450 (1,34), 7,906 (4,54), 8,008 (0,75), 8,025 (1,40), 8,042 (0,79), 8,086 (1,51), 8,106 (1,61), 8,283 (1,85), 8,301 (1,75), 8,394 (2,71), 8,495 (1,19), 8,516 (0,98), 8,535 (1,54), 8,554 (0,72), 9,023 (1,57), 9,038 (1,51), 10,094 (0,45).

Ejemplo 21

20 Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(trifluorometilo)~~formiato de~~ piridinio



25 Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (100 mg, 358 μ mol) y dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(trifluorometilo)~~dibromuro de~~ piridinio (107 mg, 394 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (103 mg, 537 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (131 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua,

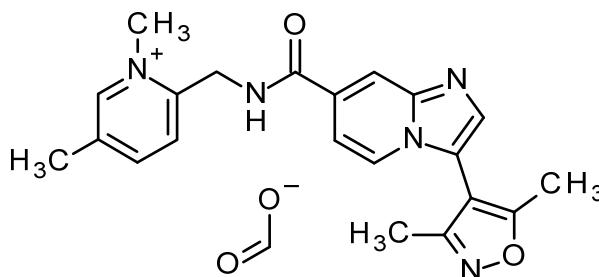
B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. El residuo fue nuevamente purificado por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 50 mg (91 % pureza, 27 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,110 (15,91), 2,122 (2,59), 2,318 (16,00), 2,330 (2,79), 2,891 (0,43), 3,469 (1,48), 3,485 (1,48), 3,935 (1,85), 3,947 (1,88), 4,938 (2,18), 7,232 (1,47), 7,249 (1,51), 7,852 (0,60), 7,865 (4,73), 8,147 (2,95), 8,219 (2,13), 8,237 (2,06), 8,460 (3,96), 8,688 (2,87), 8,703 (2,94), 9,367 (0,52), 9,500 (2,58), 9,515 (2,48).

Ejemplo 22

Formiato de 2-[(3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)metil]-1,5-~~formiato de~~ dimetilpiridinio



3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) y 2-(aminometil)-1,5-yoduro de clorhidrato de dimetil piridinio (1:1:1) (58,4 mg, 194 μ mol) se cargaron en 6 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. El residuo fue nuevamente purificado por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125

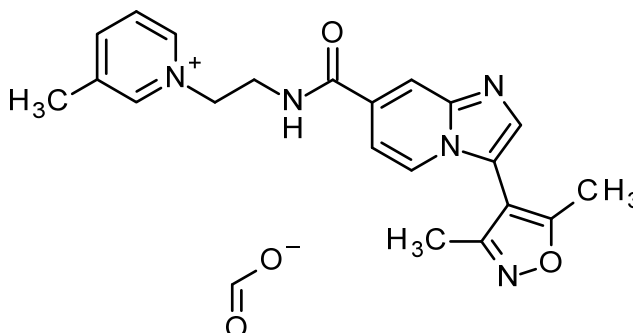
x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 47 mg (91 % pureza, 52 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,42), 0,008 (0,40), 1,398 (0,59), 2,075 (1,24), 2,115 (0,69), 2,122 (1,83), 2,130 (15,87), 2,154 (0,61), 2,323 (0,73), 2,330 (1,75), 2,339 (16,00), 2,431 (0,42), 2,469 (10,38), 4,360 (11,57), 4,899 (2,66), 4,912 (2,67), 7,399 (1,33), 7,403 (1,39), 7,417 (1,38), 7,421 (1,45), 7,908 (4,87), 7,976 (1,90), 7,997 (2,08), 8,288 (2,11), 8,306 (2,01), 8,345 (0,78), 8,364 (3,69), 8,388 (1,21), 8,950 (2,35), 9,758 (0,62).

Ejemplo 23

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-3-~~formiato de~~ metilpiridinio



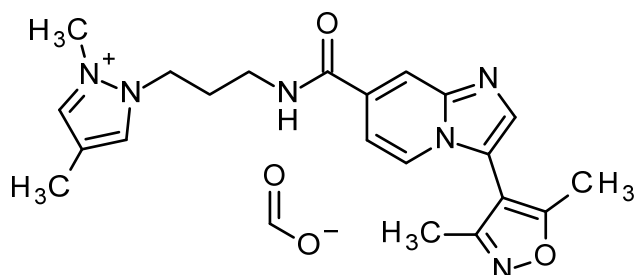
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) y bromhidrato de bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromhidrato de bromuro de~~ metilpiridinio (1:1:1) (57,9 mg, 194 μ mol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (71,2 mg, 583 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron, se disolvió el residuo en agua / acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 53 mg (100 % pureza, 65 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,140 (16,00), 2,354 (15,94), 2,478 (11,38), 3,892 (0,86), 3,906 (1,85), 3,919 (1,88), 3,933 (0,86), 4,749 (1,52), 4,762 (2,21), 4,775 (1,36), 7,416 (1,00), 7,433 (1,01), 8,017 (1,13), 8,033 (1,30), 8,037 (1,38), 8,052 (1,24), 8,151 (1,57), 8,226 (2,29), 8,414 (1,39), 8,432 (1,34), 8,458 (1,39), 8,478 (1,26), 8,907 (1,48), 8,922 (1,41), 9,068 (2,40), 9,114 (0,81).

Ejemplo 24

Formiato de 1-[3-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)propil]-2,4-dimetil-1H-pirazol-2-io



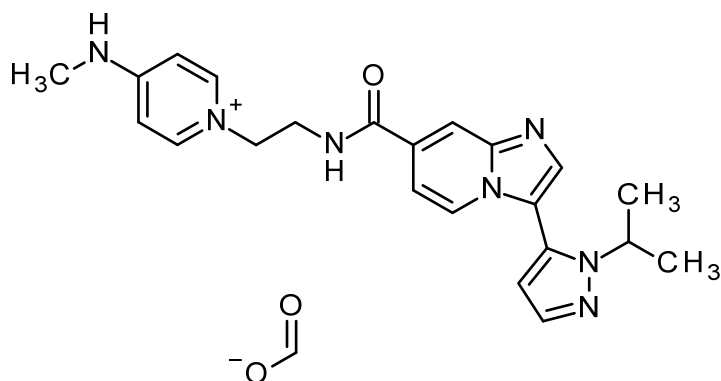
Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (50,0 mg, 179 μmol) y clorhidrato de formiato de 1-(3-aminopropil)-2,4-dimetil-1H-pirazol-2-io (1:1:1) (62,6 mg, 197 μmol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,5 mg, 269 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (65,6 mg, 537 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 62 mg (96 % pureza, 76 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 393 [M-HCO₂]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,087 (11,28), 2,123 (16,00), 2,133 (2,26), 2,150 (2,21), 2,168 (0,51), 2,332 (15,49), 3,356 (1,34), 3,371 (2,57), 3,386 (2,57), 3,401 (1,36), 3,707 (0,43), 4,087 (14,14), 4,472 (1,46), 4,490 (2,84), 4,507 (1,43), 5,755 (3,87), 7,352 (1,26), 7,370 (1,31), 7,870 (4,41), 8,226 (2,59), 8,247 (1,81), 8,265 (1,72), 8,298 (2,94), 8,380 (1,55), 8,418 (2,28), 8,905 (0,54).

Ejemplo 25

Formiato de 1-[2-({[3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-(metilamino)formiato de piridinio



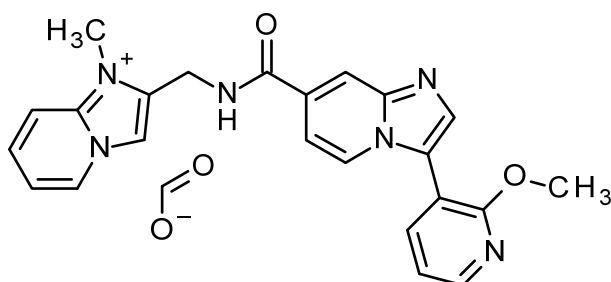
Litio-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (90,0 mg, 326 μmol) y [dibromuro de 1-\(2-amonio etil\)-4-\(metilamino\)dibromuro de piridinio](#) (112 mg, 358 μmol) se cargaron en 5 ml de diclorometano, se mezclaron con
 5 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (93,7 mg, 489 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (119 mg, 977 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron [dibromuro de 1-\(2-amonio etil\)-4-\(metilamino\)dibromuro de piridinio](#) (50,0 mg, 160 μmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50,0 mg, 260 μmol) y 4-dimetilaminopiridina
 10 (50,0 mg, 409 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se
 15 combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 58 mg (97 % pureza, 38 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,39), 0,008 (1,29), 1,360 (15,93), 1,376 (16,00), 2,150 (0,41), 2,857 (5,60), 3,717 (1,83), 3,729 (1,87), 4,330 (2,19), 4,363 (1,18), 4,379 (1,46), 4,396 (1,07), 4,412 (0,41), 6,642 (4,11), 6,647 (4,11),
 20 6,835 (0,97), 6,852 (1,67), 6,866 (0,92), 7,326 (1,13), 7,343 (1,20), 7,733 (3,20), 7,737 (3,09), 7,964 (4,28), 8,110 (1,09), 8,128 (1,10), 8,196 (2,04), 8,214 (1,72), 8,232 (1,53), 8,309 (1,25), 8,327 (1,18), 8,561 (2,45).

Ejemplo 26

25 [Formiato de 2-\[\(3-\(2-metoxipiridina-3-il\)imidazo\[1,2-a\]piridina-7-il\]carbonil} amino\)metil\]-1-metilimidazo\[1,2-a\]formiato de piridin-1-io](#)



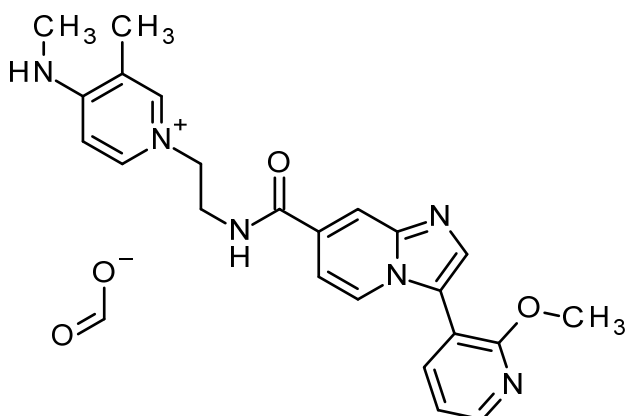
Bajo argón se cargaron 2-([3-(3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil]amino)metil)-1-metilimidazo[1,2-a]piridin-1-io (120 mg, 278 μ mol), (2-metoxipiridina-3-il)ácido bórico (84,9 mg, 555 μ mol), carbonato de potasio (115 mg, 833 μ mol) y [dicloruro de](#) [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno][dicloruro de](#) paladio(II) (20,3 mg, 27,8 μ mol). Se añadieron 3,5 ml de dioxano desgasificado / agua (4:1) y la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se mezcló con 0,2 ml de ácido fórmico. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna: RP, Chromatorex C18, 250 x 30 mm 10 μ m; flujo: 50 ml/min; eluyente: A= agua + 0,1% ácido fórmico, B= acetonitrilo; gradiente: 0 min 5% B, 9 min 5% B, 24 min 95% B, 27 min 95 % B, 29 min 10% B; detección: 210 nm). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 42 mg (100 % pureza, 33 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,366 (2,73), 3,904 (16,00), 4,068 (12,78), 4,846 (2,26), 4,859 (2,22), 7,187 (1,47), 7,200 (1,55), 7,206 (1,54), 7,218 (1,52), 7,402 (1,25), 7,420 (1,29), 7,521 (0,80), 7,539 (1,59), 7,555 (0,88), 7,890 (1,49), 7,927 (1,59), 7,931 (1,70), 7,945 (1,56), 7,950 (1,49), 8,009 (0,79), 8,030 (1,11), 8,048 (0,90), 8,188 (1,00), 8,205 (2,59), 8,228 (1,37), 8,319 (1,97), 8,345 (1,66), 8,350 (1,67), 8,358 (1,63), 8,362 (1,52), 8,421 (2,31), 8,887 (1,35), 8,903 (1,30), 9,717 (0,56).

Ejemplo 27

[Formiato de](#) 1-[2-([3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil]amino)etil]-3-metil-4-(metilamino)[formiato de](#) piridinio



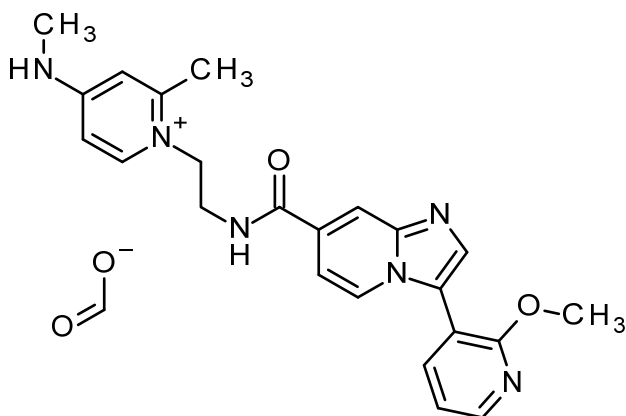
3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (60,0 mg, 80 % pureza, 178 μ mol) y clorhidrato de cloruro de 1-(2-aminoetil)-3-metil-4-(metilamino)piridinio (1:1:1) (42,3 mg, 178 μ mol) se cargaron en 1,9 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,1 mg, 267 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (65,1 mg, 533 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 17 mg (100 % pureza, 21 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,72 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 415 $[M-2H-HCO_2]^-$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,14), 0,008 (0,95), 2,080 (9,55), 2,096 (0,52), 2,151 (1,89), 2,328 (0,45), 2,523 (1,12), 2,670 (0,46), 2,912 (5,24), 2,923 (5,18), 2,941 (0,68), 3,355 (1,82), 3,727 (1,52), 3,739 (1,54), 3,799 (1,03), 3,900 (16,00), 4,318 (1,23), 4,332 (1,79), 4,344 (1,14), 6,845 (1,89), 6,863 (1,91), 7,182 (1,48), 7,194 (1,56), 7,200 (1,54), 7,213 (1,55), 7,251 (1,34), 7,256 (1,32), 7,269 (1,31), 7,274 (1,37), 7,865 (5,03), 7,911 (1,61), 7,916 (1,66), 7,929 (1,57), 7,934 (1,51), 7,966 (0,78), 7,977 (0,76), 8,139 (4,14), 8,158 (1,82), 8,214 (2,24), 8,271 (1,15), 8,289 (1,12), 8,341 (1,53), 8,346 (1,55), 8,353 (1,52), 8,358 (1,38), 8,522 (1,17), 9,012 (0,75).

Ejemplo 28

Formiato de 1-[2-({3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il}carbonil)amino)etil]-2-metil-4-(metilamino)formiato de piridinio



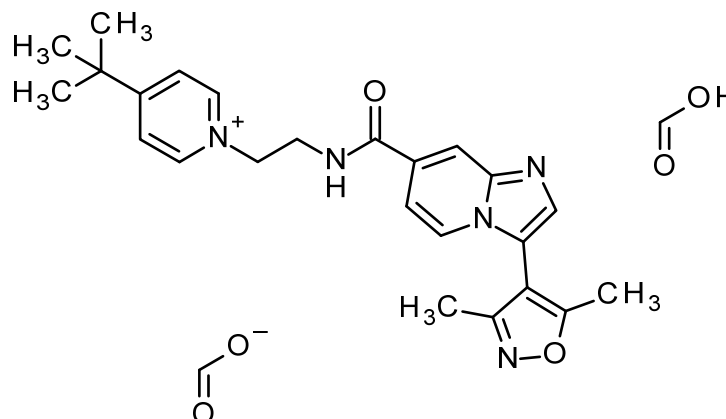
3-(2-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (60,0 mg, 80 % pureza, 178 μmol) y [clorhidrato de cloruro de 1-\(2-aminoetil\)-2-metil-4-\(metilamino\)clorhidrato de cloruro de piridinio](#) (1:1:1) (42,3 mg, 178 μmol) se cargaron en 1,9 ml de diclorometano y 2 ml dimetilformamida, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51,1 mg, 267 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (65,1 mg, 533 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron [clorhidrato de cloruro de 1-\(2-aminoetil\)-2-metil-4-\(metilamino\)clorhidrato de cloruro de piridinio](#) (1:1:1) (21 mg, 90 μmol), 4-dimetilaminopiridina (32,6 mg, 265 μmol) e clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26 mg, 135 μmol) y nuevamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción entonces se agitó a 40 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 11,7 mg (95 % pureza, 14 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,925 (0,41), 1,919 (0,57), 2,154 (1,41), 2,611 (5,38), 2,834 (1,98), 2,846 (2,36), 2,854 (3,19), 2,867 (2,99), 3,395 (0,62), 3,689 (1,71), 3,703 (1,76), 3,903 (16,00), 4,325 (1,67), 4,339 (1,47), 6,715 (1,14), 6,724 (1,17), 6,764 (0,42), 6,815 (1,07), 7,183 (1,47), 7,195 (1,58), 7,201 (1,58), 7,214 (1,52), 7,265 (1,21), 7,284 (1,24), 7,872 (5,12), 7,912 (1,63), 7,917 (1,74), 7,931 (1,55), 7,935 (1,59), 8,011 (0,95), 8,029 (0,92), 8,153 (4,06), 8,171 (1,79), 8,206 (0,67), 8,225 (0,55), 8,343 (1,69), 8,347 (1,75), 8,355 (1,68), 8,360 (1,51), 8,446 (2,83), 8,631 (0,64), 9,078 (0,90).

Ejemplo 29

Ácido fórmico – formiato de 4-terc-butilo-1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]~~formiato de piridinio – ácido fórmico~~ (1:1:1)



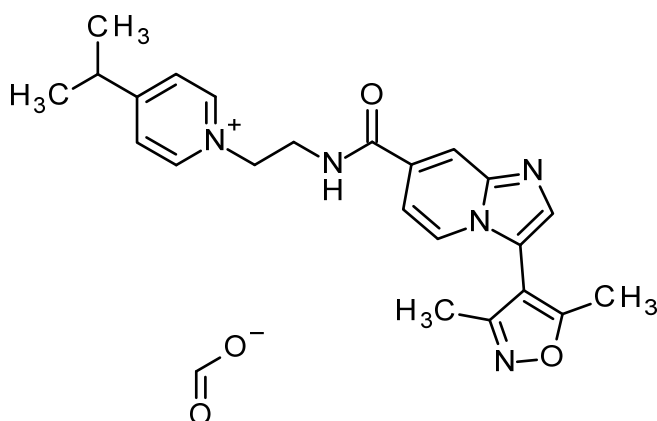
5 3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-terc-~~dibromuro de~~ butilpiridinio (66,1 mg, 194 μ mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (95,0 mg, 777 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
10 durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,50 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 58 mg
15 (100 % pureza, 59 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M-HCO_2-HCO_2H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,345 (16,00), 2,111 (5,51), 2,319 (5,56), 3,865 (0,60), 3,879 (0,61), 4,748 (0,66), 7,216 (0,47), 7,234 (0,48), 7,867 (1,44), 8,122 (0,88), 8,141 (1,12), 8,159 (1,09), 8,227 (0,61), 8,245 (0,58), 8,345 (0,88), 8,964
20 (0,95), 8,981 (0,93).

Ejemplo 30

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-4-~~formiato de~~ isopropil-piridinio



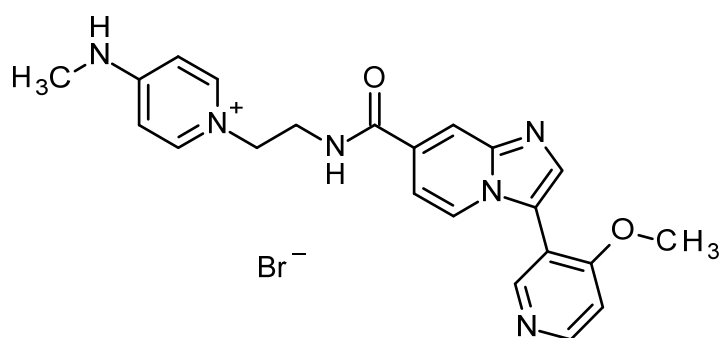
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) se cargó en 2 ml de diclorometano, se mezcló con [dibromuro de 1-\(2-amonio etil\)-4-dibromuro de isopropil-piridinio](#) (63,4 mg, 194 μ mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (95,0 mg, 777 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 14,5 mg (100 % pureza, 17 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,248 (13,24), 1,265 (13,42), 2,111 (16,00), 2,319 (15,81), 3,172 (0,84), 3,189 (1,11), 3,206 (0,85), 3,224 (0,42), 3,339 (1,20), 3,871 (1,63), 3,883 (1,67), 4,755 (1,77), 7,238 (1,16), 7,256 (1,19), 7,861 (3,52), 8,031 (2,65), 8,047 (2,78), 8,149 (2,11), 8,212 (1,43), 8,230 (1,38), 8,555 (1,67), 8,998 (2,03), 9,012 (1,66).

Ejemplo 31

[Bromuro de 1-\[2-\({3-\(4-metoxipiridina-3-il\)imidazo\[1,2-a\]piridina-7-il}carbonil\)amino\)etil\]-4-\(metilamino\)bromuro de piridinio](#)

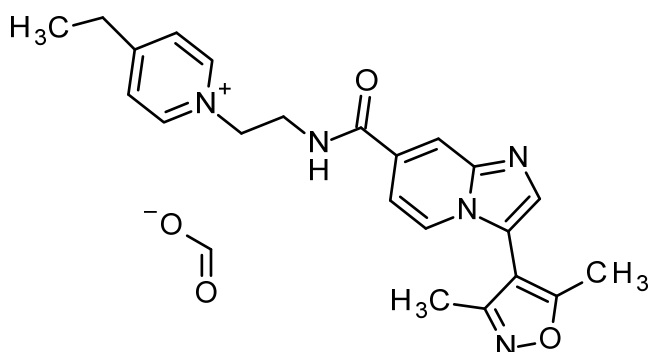


Bajo argón se cargaron bromuro de 1-(2-{{(3-iodimidazo[1,2-a]piridina-7-il)carbonil}amino}etil)-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (70,0 mg, 139 μ mol), (4-metoxipiridina-3-il)ácido bórico (42,6 mg, 279 μ mol), carbonato de potasio (57,8 mg, 418 μ mol) y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]~~dicloruro de~~ paladio(II) (10,2 mg, 13,9 μ mol). Se añadieron 2 ml de dioxano desgasificado / agua (4:1) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se mezcló con 0,5 ml de ácido fórmico y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10% B; 5 min 10% B; 19 min 50% B; 20 min 95% B; 26 min 10% B; flujo: 100 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó por DC preparativa (Alox neutral, eluyente: diclorometano / metanol 10:1). Se obtuvieron 22,1 mg (95 % pureza, 31 % del valor teórico) del compuesto del título.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,006 (1,46), 2,869 (15,13), 3,714 (1,71), 3,721 (1,74), 3,884 (16,00), 4,313 (1,66), 4,323 (2,29), 4,334 (1,53), 6,833 (1,16), 6,847 (1,39), 6,856 (1,40), 6,870 (1,19), 7,239 (1,62), 7,243 (1,65), 7,254 (1,64), 7,257 (1,69), 7,309 (2,77), 7,321 (2,87), 7,872 (6,30), 8,102 (3,49), 8,116 (3,37), 8,149 (3,08), 8,300 (1,17), 8,315 (1,18), 8,517 (6,03), 8,613 (3,43), 8,624 (3,28), 8,893 (0,83).

20 **Ejemplo 32**

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil}amino)etil]-4-~~formiato de~~ etilpiridinio



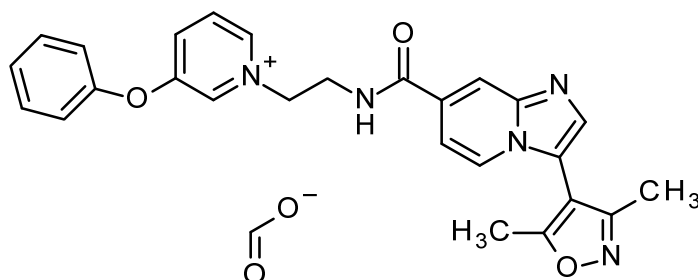
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-ácido carboxílico (50,0 mg, 194 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano, se mezclaron con dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-~~dibromuro de~~ etil piridinio (60,7 mg, 194 μ mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,9 mg, 292 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (95,0 mg, 777 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 22 mg (100 % pureza, 26 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,221 (3,25), 1,239 (6,82), 1,258 (3,45), 2,111 (15,76), 2,146 (0,47), 2,319 (16,00), 2,864 (1,06), 2,882 (2,98), 2,901 (2,92), 2,920 (1,02), 3,015 (0,47), 3,868 (2,24), 3,880 (2,29), 4,747 (2,38), 7,240 (1,51), 7,257 (1,54), 7,862 (3,91), 7,991 (3,24), 8,007 (3,27), 8,148 (2,56), 8,210 (1,73), 8,228 (1,64), 8,507 (1,84), 8,978 (2,58).

Ejemplo 33

Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-3-~~formiato de~~ fenoxipiridinio



Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (100 mg, 358 μ mol) y bromuro de 1-(2-aminoetil)-3-~~bromuro de~~ fenoxipiridinio (117 mg, 394 μ mol) se cargaron en 3 ml de diclorometano, se mezclaron con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (103 mg, 537 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (131 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se disolvió en agua / acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; flujo: 50m l/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se

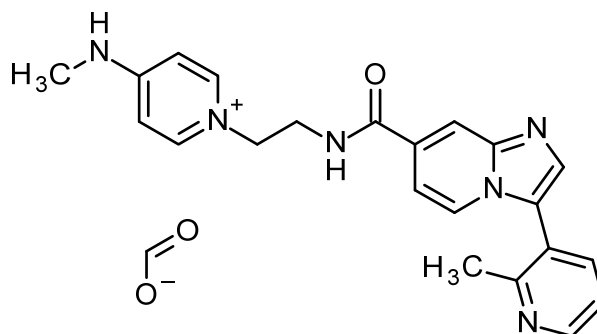
combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 103 mg (99 % pureza, 57 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,112 (15,97), 2,321 (16,00), 3,387 (0,72), 3,893 (1,65), 3,903 (1,60), 4,801 (1,86), 7,124 (3,00), 7,143 (3,62), 7,210 (0,75), 7,229 (1,87), 7,247 (1,21), 7,270 (1,38), 7,287 (1,39), 7,355 (2,45), 7,375 (3,12), 7,394 (1,58), 7,881 (5,10), 8,086 (0,90), 8,102 (0,96), 8,108 (1,12), 8,123 (1,08), 8,177 (2,39), 8,233 (1,89), 8,251 (2,72), 8,266 (0,93), 8,510 (5,33), 8,917 (1,26), 8,931 (1,18), 9,130 (1,90), 9,364 (0,40).

10 Ejemplo 34

Formiato de 4-(metilamino)-1-[2-({[3-(2-metilpiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]~~formiato de~~ piridinio



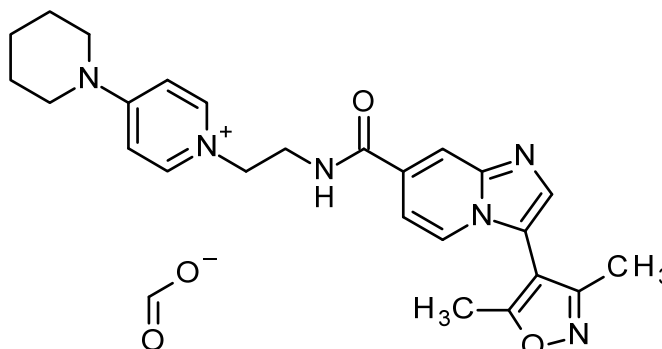
Bajo argón se cargaron bromuro de 1-(2-{{[3-(2-metilpiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino}etil)-4-(metilamino)~~bromuro de~~ piridinio (70,0 mg, 139 μ mol), (2-metilpiridina-3-il)ácido bórico (38,2 mg, 279 μ mol), carbonato de potasio (57,8 mg, 418 μ mol) y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]~~dicloruro de~~ paladio(II) (10,2 mg, 13,9 μ mol). Se añadieron 2 ml de dioxano desgasificado / agua (1:1) y se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se mezcló con 0,5 ml de ácido fórmico y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10% B; 5 min 10% B; 19 min 50% B; 20 min 95% B; 26 min 10% B; flujo: 100 ml/min; 0,1% ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío. El residuo se purificó por DC preparativa (Alox neutral; eluyente: diclorometano / metanol 10:1). Se obtuvieron 21,3 mg (90 % pureza, 32 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,309 (1,58), 2,324 (15,42), 2,868 (16,00), 3,718 (2,12), 4,313 (1,85), 4,326 (2,66), 4,339 (1,71), 6,834 (1,42), 6,850 (3,40), 6,866 (1,72), 7,262 (1,84), 7,266 (1,96), 7,280 (1,89), 7,284 (2,02), 7,408 (1,25),

7,420 (1,35), 7,427 (1,40), 7,439 (1,39), 7,837 (1,72), 7,841 (1,84), 7,856 (1,63), 7,860 (1,65), 7,890 (4,98), 7,908 (0,55), 8,103 (3,22), 8,121 (2,99), 8,182 (3,68), 8,298 (1,48), 8,317 (1,58), 8,614 (1,66), 8,618 (1,75), 8,626 (1,69), 8,630 (1,66), 8,911 (0,77).

Ejemplo 35:

5 Formiato de 1-[2-({[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-il]carbonil} amino)etil]-4-(piperidin-1-il)~~formiato de~~ piridinio



Sodio-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato (100 mg, 358 μ mol) y dibromuro de 1-(2-amonio etil)-4-(piperidin-1-il)~~dibromuro de~~ piridinio (145 mg, 394 μ mol) se cargaron en 2 ml de diclorometano. Se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (103 mg, 537 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (131 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % B; 3 min 5 % B; 20 min 50 % B; 23 min 100 % B; 26 min 5 % B; flujo: 50 ml/min; 0,1 % ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 39,8 mg (89 % pureza, 20 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M-HCO_2]^+$
 20 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,553 (2,64), 1,560 (2,26), 1,636 (0,62), 1,649 (1,26), 1,659 (1,34), 2,114 (16,00), 2,323 (14,93), 3,627 (2,68), 3,638 (3,37), 3,648 (2,62), 3,743 (1,30), 3,752 (1,31), 4,364 (1,09), 4,374 (1,55), 7,182 (2,05), 7,197 (2,09), 7,310 (1,18), 7,325 (1,33), 7,848 (1,27), 7,862 (0,8).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

25 B1 Determinación in vitro del efecto antagonista

Se probó el antagonismo del receptor adrenérgico $\alpha 2B$ (ADRA2B) en una línea celular CHO de la proteína de fusión del receptor $\alpha 2B$ -G $\alpha 16$ humana recombinante, que también expresa de forma recombinante la fotoproteína obelina mitocondrial.

Las células se cultivaron a 37 °C y 5% de CO₂ en el Eagle's Medium/NUT mix

F12 modificado de Dulbecco con glutamina L, que contiene adicionalmente 10% (v/v) de suero de ternera fetal inactivado, 1 mM piruvato de sodio, 0,9 mM bicarbonato de sodio, 50 U/ml penicilina, 50 µg/ml estreptomicina, 2,5 µg/ml anfotericina B y 1 mg/ml geneticina. Las células se procesaron con un tampón de disociación celular basado en Hank libre de enzimas. Todos los reactivos de cultivo celular utilizados fueron de Invitrogen (Carlsbad, EE. UU.).

Las mediciones de luminiscencia se realizaron en placas de microtitulación blancas de 384 pocillos. Se colocaron 2000 células/pocillo en un volumen de 25 µl y se cultivaron durante un día a 30 °C y 5% de CO₂ en un medio de cultivo celular con coelenterazina (α2B: 5 µg/ml). Se añadieron diluciones en serie de las sustancias de prueba (10 µl) a las células. Después de 6 minutos se añadió noradrenalina a las células (35 µl; concentración final: EC₅₀ - EC₈₀) y la luz emitida se midió durante 50 segundos con una cámara CCD (dispositivo de carga acoplada) (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japón) en una caja hermética a la luz.

Las sustancias de prueba se probaron a una concentración máxima de 10 µM. Los valores IC₅₀ (representados en la tabla 1) se calcularon a partir de las curvas dosis-efecto correspondientes.

Tabla 1:

Ejemplo No.	IC ₅₀ [nM]
1	9
2	19
3	18
4	24
5	13
6	29
7	55
8	57
9	8
10	165
11	100
12	370
13	200
14	815
15	28
16	36

(continuación)

Ejemplo No.	IC ₅₀ [nM]
17	49
18	86
19	205
20	225
21	265
22	275
23	330
24	510
25	545
26	4
27	11
28	19
29	47
30	66
31	86
32	94
33	155
34	785
35	470

B2. Determinación de la reserva de flujo coronario en el perro anestesiado

Para evaluar la eficacia in vivo de las sustancias se pueden realizar estudios hemodinámicos en perros anestesiados y bajo el efecto de analgésicos.

La inducción de la anestesia se realiza mediante pentobarbital sódico y bromuro de pancuronio, la preservación mediante pentobarbital sódico, fentanilo y una mezcla de aire ambiental y oxígeno. Además, se infunde solución de lactato de Ringer.

Para la determinación posterior de la reserva de flujo coronario se necesita una cuantificación del flujo sanguíneo coronario. Esto se puede hacer mediante sondas de medición de flujo colocadas alrededor de los vasos coronarios.

Después de la administración intravenosa o intracoronaria de un dilatador como la adenosina (generalmente 140 µg/kg/min durante 5 minutos como infusión) se puede medir el aumento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a la adenosina utilizando las sondas de medición de flujo.

La comparación del "flujo coronario durante la administración de adenosina" (por ejemplo, flujo máximo durante la infusión de adenosina) con el "flujo basal" (flujo promedio, generalmente, de 3 minutos antes de la infusión de adenosina) permite una enunciación sobre la reserva de flujo coronario, la cantidad de volumen de sangre que se puede proporcionar máximo bajo estrés además del flujo basal para suministrar el músculo cardíaco. La reserva de flujo coronario (flujo máximo bajo adenosina / flujo basal) se puede determinar a partir de estas mediciones.

Luego, se le infunde a los perros L-NAME (generalmente 60 µg/kg/min a 15 µl/kg/min durante 60 minutos como infusión continua) para, entre otros, bloquear la sintasa NO endotelial y así simular el daño al endotelio.

Luego, infundiendo en forma continua la L-NAME adicional, se repite la administración de adenosina – como se describe anteriormente – para determinar la reducción de la reserva de flujo coronario por la infusión de L-NAME (el bloqueo de la sintasa NO). Con la infusión adicional continua de L-NAME finalmente se determinan los efectos sobre el flujo coronario (infusión de adenosina, como se describió anteriormente) después de la aplicación del vehículo y posteriormente después de la administración del antagonista ADRA2b. El vehículo y el antagonista ADRA2b se administran por vía intravenosa como "bolo (50 µl/kg) + infusión (velocidad de infusión: 450 µl/kg/h)".

B3 Determinación del tamaño del infarto en la rata

Para evaluar la eficacia in vivo de las sustancias, se puede determinar la influencia de una sustancia en el tamaño del área infartada (relacionada con el área de riesgo menos perfundida) en la rata, y se pueden registrar los parámetros hemodinámicos de la función cardíaca. Para este propósito, los animales tratados con sustancia se compararon con animales que recibieron solo placebo. Básicamente, el método de infarto agudo de miocardio en la rata consiste a partir de un procedimiento quirúrgico (anestesiado y baja analgésicos) en el que una arteria coronaria, preferiblemente la arteria descendente anterior izquierda (LAD - left anterior descending artery – por sus siglas en inglés) se liga con un hilo y se reabre después de una fase de oclusión definida de 30 minutos. Después de este tiempo, el vaso se vuelve a abrir aflojando el hilo (reperusión del tejido del corazón). El tórax del animal se cierra de nuevo y las capas musculares así como la dermis se suturan con sutura (Vicryl L 4-0 o 5-0 (V990H)). En un examen final bajo anestesia y analgesia, se lleva a cabo la instrumentación del animal (inserción de un catéter millar (2F) a través de la arteria carótida para medir la hemodinámica cardíaca). Los animales se matan sin dolor después de las mediciones sin volver a

despertar por una sobredosis de narcóticos (Isofluran > 5%, Pentobarbital > 200mg/kg) y / o extracción de sangre bajo anestesia profunda. La determinación del área en riesgo ("area at risk") (área sin perfusión) y el tamaño del infarto en el corazón se realiza post mortem por perfusión con Evans Blue (0,2%) para determinar las áreas no perfundidas por la oclusión (área en riesgo) y la detección subsiguiente del tejido vital mediante tinción con TTC (cloruro de trifeniltetrazolio (TTC), (tinción vital).

B4 Exámenes hemodinámicos

Para evaluar la eficacia in vivo de las sustancias, se pueden realizar estudios hemodinámicos en ratas. Para este propósito, las ratas (cepa WiWu) se tratan previamente con reserpina (5 mg / kg s.c.) durante 3 días. Esto conduce a un aumento del efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos en los animales. En las ratas tratadas previamente, se mide la presión arterial de forma invasiva bajo anestesia. Primero se administra a los animales un antagonista intravenoso, seguido de la administración intravenosa del agonista ADRA2 dexmedetomidina 3µg/kg/min (15min). Los antagonistas selectivos de ADRA2b contrarrestan los aumentos de presión arterial dependientes de la dosis inducidos por los agonistas.

Ensayo B5 PK

Estudios iv (intravenosos):

Para estudiar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias, se puede inyectar a los animales (por ejemplo ratas, perros) las sustancias respectivas como bolo o infusión. Las sustancias se formulan preferiblemente en una solución de cloruro de sodio al 0,9%, plasma / dimetilsulfóxido (99/1), polietilenglicol / etanol / agua en la relación 50/10/40 (también son posibles otros agentes de formulación adecuados).

Las muestras de sangre se pueden tomar de los animales a través de catéteres o venopunciones y se pueden recolectar en tubos que contienen anticoagulantes (por ejemplo, litio-heparinato o EDTA de potasio). Los animales de prueba serán muestreados en los siguientes tiempos: 0,033, 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 horas después de la administración de la sustancia. (La extracción en menos tiempo, en tiempo adicional o posterior también es posible.) Las muestras de sangre se centrifugan para obtener plasma. El sobrenadante (plasma) se elimina y se procesa adicionalmente directamente o se congela para la preparación posterior de la muestra. Para la preparación de la muestra, se mezclan 50 µL de plasma con 250 µL de acetonitrilo (el reactivo precipitante acetonitrilo también contiene el estándar interno ISTD para la posterior determinación analítica) y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, la mezcla se centrifuga durante 3 minutos a 16000

- g. El sobrenadante se elimina y se mezcla con 500 μL de un tampón adaptado al eluyente. Las muestras se analizan luego mediante análisis LC-MS/MS (por ejemplo, cromatografía líquida usando una columna Gemini 5 μM C18 110A 50x3mm (o 150x3mm) de Phenomenex; espectrometría de masas con un API 5500 o API 6500; SCIEX, Canadá) para determinar la concentración de la sustancia en las sustancias individuales.

Aparte de las concentraciones plasmáticas, también es posible determinar la relación de concentración de sangre total a plasma para una sustancia en particular. Para este propósito, la sustancia se incubaba con una concentración específica durante 20 minutos en sangre total. Luego se lleva a cabo la preparación de las muestras como se describió anteriormente para determinar la concentración de la sustancia en el plasma. La concentración ajustada dividida por la concentración medida en el plasma da el parámetro C_b/C_p .

Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante análisis no compartimental (NCA). Los algoritmos para calcular los parámetros se basan en las reglas publicadas en los libros de texto farmacocinéticos generales (por ejemplo, Rowland and Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, ISBN 978-0-7817-5009-7).

Los parámetros farmacocinéticos primarios (CL) y el volumen de distribución (V_{ss}) se pueden calcular de la siguiente manera:

Parámetro	Fórmula
CLplasma (aclaramiento plasmático)	$CL_{\text{plasma}} = \text{Dosis} / AUC$ (AUC = área bajo la curva)
CLsangre (depuración de la sangre)	$CL_{\text{sangre}} = CL_{\text{plasma}} / (C_b/C_p)$
V_{ss}	$V_{ss} = CL_{\text{plasma}} * MRT_{iv}$
MRT_{iv}	$MRT_{iv} = AUMC/AUC$
AUMC	$AUMC = AUMC(0-t_{\text{último}}) + t_{\text{último}} * C_{\text{último,calculado}}/\lambda_z + C_{\text{último,calculado}}/\lambda_z^2$
λ_z	Constante de velocidad para la fase terminal; se calcula a partir de la regresión lineal logarítmica de datos no ponderados de la fase terminal con puntos de datos por encima del límite de detección
AUC	$AUC = AUC(0-t_{\text{último}}) + C_{\text{último,calculado}}/\lambda_z$
AUCnorm	AUC dividido por dosis estandarizada de peso corporal (mg/kg)