COMPUESTOS DE AZABENCIMIDAZOL Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un nuevo compuesto de azabencimidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como ingrediente activo.

Antecedentes de la Invención

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor, que se libera de las terminales de los nervios parasimpáticos y los nervios motores y transmite la estimulación nerviosa con unión al receptor de acetilcolina (AChR). Los receptores de acetilcolina se clasifican en receptores muscarínicos acoplados a proteína G y receptores de nicotina de tipo canal iónico. Los receptores muscarínicos se clasifican en cinco subtipos, M1 a M5. Se ha reportado que los receptores muscarínicos del subtipo M3, que en lo sucesivo pueden denominarse "receptores M3", se expresan principalmente en la vejiga, el tracto gastrointestinal, la pupila, la glándula salival, la glándula lagrimal, etc., y están implicados en la contracción de la vejiga, tracto gastrointestinal y pupila, y en la secreción de saliva y lágrimas (véanse los documentos que no son de patente 1 y 2).

Se espera que un compuesto que tenga la acción de potenciar la señal del receptor M3 sea útil como agente

protector o terapéutico para enfermedades de la vejiga/uretra, enfermedades gastrointestinales, enfermedades orales, enfermedades oculares, etc. (véanse los documentos no de patente 3-6).

Documentos de la técnica anterior

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Pharmacological Reviews, 1998, Vol.50, No. 2, pp. 279-290

Documento no de patente 2: British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, no. 5, pp. 565-578

Documento no de patente 3: Arabian Journal of Urology, 2013, Vol.11, No. 4, p. 319-330

Documento no de patente 4: Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol.25, p.12-19

Documento no de patente 5: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol.10, No. 16, p.2663-2777

Documento no de patente 6: Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

Documento no de patente 7: Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol.38, No. 9, p.837-847

Documento no de patente 8: Nature, 2012, Vol.482, p.552-556

Breve Descripción de la Invención

Problema a resolver por la invención

Con respecto a los receptores acoplados a proteína

G, se han reportado muchas estructuras de sitios alostéricos, que son diferentes de los sitios ortostéricos a los que se unen los agonistas endógenos, y estos sitios alostéricos están atrayendo la atención en los últimos años (documento de no patente 7). Algunos ligandos de sitios alostéricos pueden alterar la estructura de un receptor para aumentar la afinidad entre un agonista endógeno y el receptor, por lo que se puede potenciar su señal en presencia de la estimulación del agonista endógeno al receptor. Tales ligandos que se unen a un sitio alostérico y potencian la señal de un receptor provocada por un agonista endógeno se denominan en el presente documento modulador alostérico positivo (PAM). Es decir, un modulador alostérico positivo es un ligando que potencia la señal de un agonista al unirse a un sitio alostérico, que es diferente de un sitio ortostérico al que se une el agonista endógeno.

Para el receptor M3, se han reportado en los últimos años sitios alostéricos, que son diferentes de los sitios ortostéricos a los que se unen agonistas endógenos (acetilcolina y muscarina) (véase el documento no de patente 8). Se considera que el receptor M3 PAM (en lo sucesivo denominado "M3 PAM") es capaz de potenciar la señal dependiente de la estimulación agonista endógena del receptor M3. Por lo tanto, M3 PAM puede mejorar el nivel de señal del receptor M3 en condiciones más fisiológicas y se espera que sea prometedor para el tratamiento de enfermedades que involucran al receptor

M3.

El objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad M3 PAM.

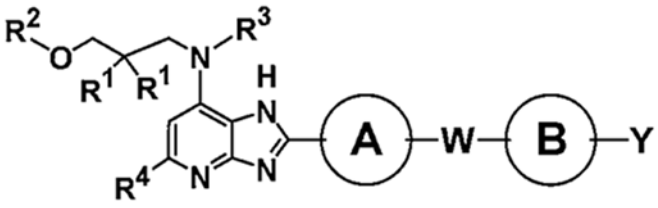
Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos, los inventores descubrieron que un compuesto de azabenzimidazol representado por la fórmula [1]o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, que puede denominarse en el presente documento como "el presente compuesto", tiene una actividad M3 PAM.

Es decir, en el presente documento se describen los siguientes (punto 1) a (punto 4).

(Punto 1)

Un compuesto de azabencimidazol de la fórmula [1]:



[1]

en donde:

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo, o dos R^1 se toman junto con un átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un heterociclo no aromático que contiene oxígeno;

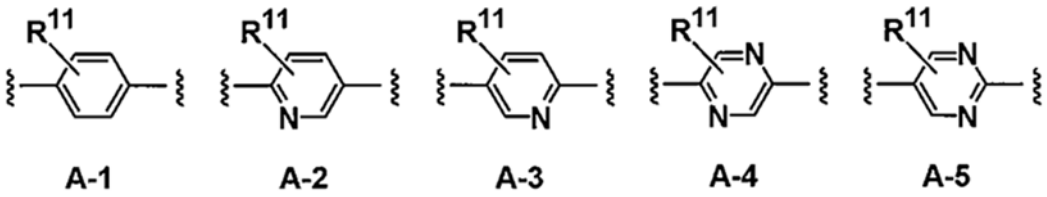
R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo;

R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

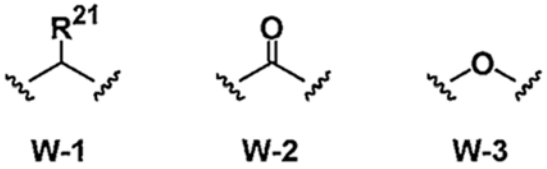
R^4 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en trihaloalquilo, halógeno, alcoxi y cicloalquilo;

A es un grupo de la fórmula A-1, A-2, A-3, A-4 o A-5:



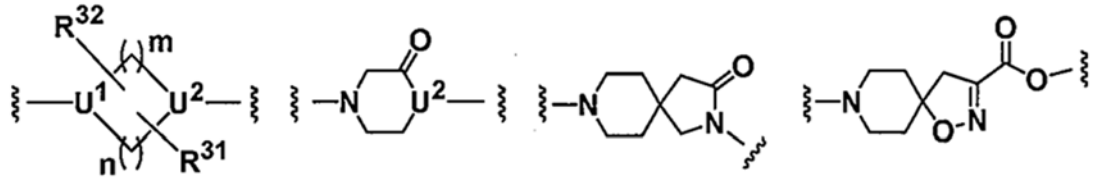
en donde el enlace del lado izquierdo de cada grupo está unido a la posición 2 del azabencimidazol en la fórmula [1], y el enlace del lado derecho está unido a W en la fórmula [1], y R^{11} es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o nitro;

W es un enlace o un grupo de la fórmula W-1, W-2 o W-3:



en donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo;

B es un grupo de la fórmula B-1, B-2, B-3 o B-4:



B-1 B-2 B-3 B-4

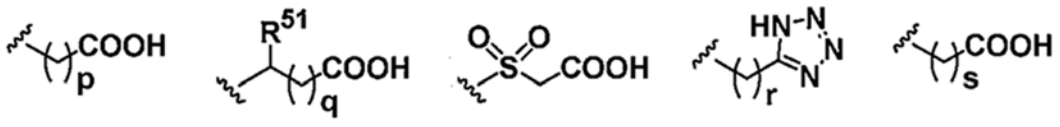
en donde

el enlace en el lado izquierdo de cada grupo está unido a W en la fórmula [1],

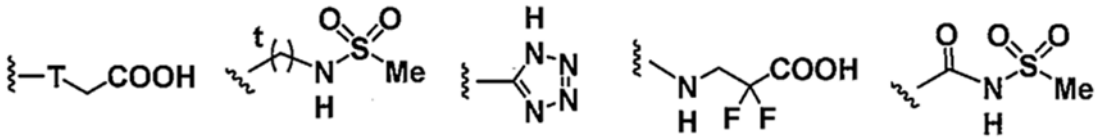
el enlace del lado derecho está unido a Y en la fórmula [1],

U^1 es un átomo de nitrógeno o CR^{41}, y U^2 es un átomo de nitrógeno, o CR^{42}, y R^{41} y R^{42} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o un grupo hidroxilo, m y n son independientemente 1, 2 o 3, y R^{31} y R^{32} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o alcoxialquilo, o R^{31} y R^{32} se toman junto con un átomo de carbono adyacente para formar un puente de alquileno, siempre que R^{31} y R^{32} sustituyan en cualquier posición sustituible distinta de U^1 y U^2;

Y es un átomo de hidrógeno, o un grupo de cualquiera de las fórmulas Y-1 a Y-4, Y-11 a Y-16:



Y-1 Y-2 Y-3 Y-4 Y-11



Y-12 Y-13 Y-14 Y-15 Y-16

en donde

R^{51} es alquilo; p es 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; r es 1, 2 o 3; T es O, S, SO_2 o NR^{61} en donde R^{61} es un átomo de hidrógeno o alquilo; s es 0, 1, 2 o 3; y t es 0 o 1,

con la condición de que

(a) cuando W sea un enlace,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y sea Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces U^1 sea un átomo de nitrógeno e Y sea Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, o Y-16, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y sea un átomo de hidrógeno;

(b) cuando W sea W-1,

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y sea Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42} donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y sea Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y- dieciséis;

(c) cuando W sea W-2,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2

es un átomo de nitrógeno, entonces Y sea Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42} donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y sea Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, o Y-16, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y sea un átomo de hidrógeno; y

(d) cuando W sea W-3,

si B es B-1, U^1 es CR^{41} en donde R^{41} es como se definió anteriormente, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y sea Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(Punto 2)

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de azabenzimidazol de acuerdo con el punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

(Punto 3)

Un M3 PAM que comprende el compuesto de azabencimidazol de acuerdo con el Punto 1 o el Punto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

(Punto 4)

Un agente profiláctico o terapéutico para trastornos de micción y/o almacenamiento en enfermedades de la

vejiga/uretra, glaucoma o diabetes en las que está involucrado el receptor M3, que comprende el compuesto de azabencimidazol de acuerdo con cualquiera de los Puntos 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

Efecto de la invención

La invención proporciona un compuesto que tiene una actividad M3 PAM.

Descripción Detallada de la Invención

Las definiciones de los términos como se usan en este documento son las siguientes.

"Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

"Alquilo" incluye, por ejemplo, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n- butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, terc-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, 1-etilbutilo, isohexilo, neohexilo, 1,1-dimetilbutilo, texilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo y similares.

El ejemplo del resto alquilo de "alcoxialquilo" y

"alquilo sustituido con cicloalquilo" incluye el "alquilo" mencionado anteriormente.

"Trihaloalquilo" se refiere al "alquilo" anterior sustituido con tres de los "halógenos" anteriores. Los ejemplos específicos incluyen trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo y similares.

"Alcoxi" se refiere a un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno e incluye un alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, metoxi, etoxi, n- propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi y n-octiloxi, y similares.

Ejemplos del resto alcoxi de "alcoxialquilo" incluyen el "alcoxi" mencionado anteriormente.

"Alquileno" incluye alquileno que tiene un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metileno, etileno y propileno.

"Cicloalquilo" incluye un grupo hidrocarburo saturado mono, di o tricíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere un cicloalquilo monocíclico que tenga de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo y

biciclo[2.2.2]octilo.

Ejemplos del resto cicloalquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" incluyen el "cicloalquilo" mencionado anteriormente.

Ejemplos de "heterociclo no aromático que contiene oxígeno" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros, más preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, que contiene un átomo de oxígeno y átomos de carbono como constituyentes del anillo átomos. Ejemplos específicos incluyen oxolanilo (1-oxolanilo, 2-oxolanilo), oxanilo (1-oxanilo, 2-oxanilo, 3-oxanilo), oxepanilo (1-oxepanilo, 2-oxepanilo, 3-oxepanilo) y similares.

Se describe cada símbolo de la fórmula [1].

En la fórmula [1], R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo, o dos R^1 se toman junto con un átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un heterociclo no aromático que contiene oxígeno.

El "alquilo" para R^1 es preferiblemente metilo, etilo, n-propilo y n-butilo, más preferiblemente metilo y etilo.

El "cicloalquilo" para R^1 es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El "heterociclo no aromático que contiene oxígeno"

para R^1 es preferiblemente 1-oxanilo, 2-oxanilo y 3-oxanilo, más preferiblemente 3-oxanilo.

En la fórmula [1], R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo.

El "alquilo" para R^2 es preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

El "cicloalquilo" para R^2 es preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo.

El cicloalquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" para R^2 es preferiblemente ciclobutilo o ciclopentilo, más preferiblemente ciclobutilo.

El alquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" para R^2 es preferiblemente metilo o etilo, más preferiblemente metilo.

El alcoxi de "alcoxialquilo" para R^2 es preferiblemente metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi, más preferiblemente metoxi y etoxi.

El alquilo de "alcoxialquilo" para R^2 es preferiblemente metilo, etilo y propilo, más preferiblemente metilo y etilo.

En la fórmula [1], R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo.

El "alquilo" para R^3 es preferiblemente metilo, etilo y n-propilo, más preferiblemente metilo y etilo.

El alquilo de "alcoxialquilo" para R^3 es preferiblemente metilo, etilo y propilo, más preferiblemente metilo y etilo.

El alcoxi de "alcoxialquilo" para R^3 es preferiblemente metoxi y etoxi, más preferiblemente metoxi.

En la fórmula [1], R^4 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en trihaloalquilo, halógeno, alcoxi y cicloalquilo.

El "alquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos de acuerdo con R^4 es preferiblemente metilo, etilo o n-propilo.

El "trihaloalquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos de acuerdo con R^4 es preferiblemente trifluorometilo.

El "alcoxi" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos alcoxi de acuerdo con R^4 es preferiblemente metoxi, son preferibles etoxi, n-propoxi, n-butoxi, más preferiblemente etoxi.

El "cicloalquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos cicloalquilo de acuerdo con R^4 es

preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo.

El "trihaloalquilo" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 trihaloalquilo de acuerdo con R^4 es preferiblemente trifluorometilo.

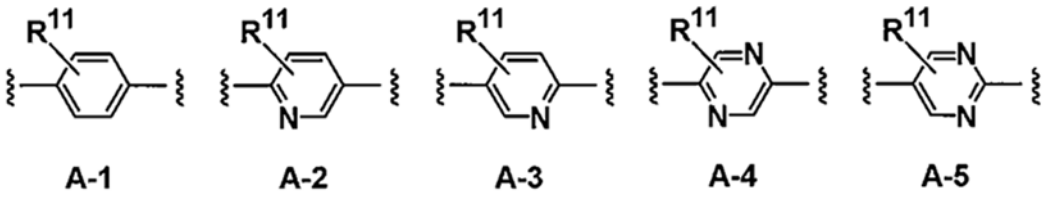
El "halógeno" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos de acuerdo con R^4 es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de flúor, más preferiblemente un átomo de flúor.

El "alcoxi" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi de acuerdo con R^4 es preferiblemente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, más preferiblemente metoxi y etoxi.

El "cicloalquilo" opcionalmente sustituido con fenilo de acuerdo con R^4 es preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo.

R^4 es preferiblemente piridilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo y trihaloalquilo.

En la fórmula [1], A es un grupo de la fórmula A-1, A-2, A-3, A-4 o A-5:



A-1 A-2 A-3 A-4 A-5

.

En la fórmula [1], R^{11} es un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi y nitro.

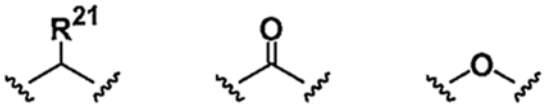
El "halógeno" para R^{11} es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor, más preferiblemente un átomo de cloro y un átomo de flúor.

El "alquilo" para R^{11} es preferiblemente metilo, etilo y n-propilo, más preferiblemente metilo y etilo.

El "alcoxi" para R^{11} es preferiblemente metoxi y etoxi, más preferiblemente metoxi.

En la fórmula [1], A es preferiblemente A-4.

En la fórmula [1], W se selecciona de un enlace, o W-1, W-2 o W-3:



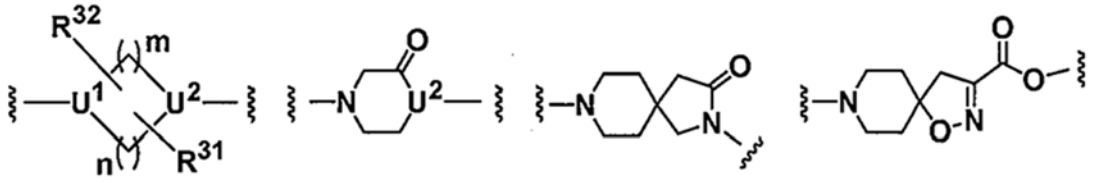
W-1 W-2 W-3 .

R^{21} en W-1 es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o alquilo.

El "alquilo" para R^{21} es preferiblemente metilo o etilo, más preferiblemente metilo.

W en la fórmula [1] es preferiblemente un enlace.

B se selecciona de B-1, B-2, B-3 o B-4:



B-1 B-2 B-3 B-4

en donde el enlace del lado izquierdo de cada uno de B-1 a B-4 está unido a W en la fórmula [1], y el enlace del lado derecho está unido a Y en la fórmula [1].

U^1 representa un átomo de nitrógeno o CR^{41} y U^2 representa un átomo de nitrógeno o CR^{42}.

R^{41} y R^{42} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o un grupo hidroxilo.

El "alquilo" de acuerdo con R^{41} y R^{42} es preferiblemente metilo y etilo, más preferiblemente metilo.

m y n son cada uno 1, 2 o 3.

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o alcoxialquilo, o R^{31} y R^{32} pueden tomarse junto con átomos de carbono adyacentes para formar un puente de alquileno.

R^{31} y R^{32} sustituyen en cualquier posición sustituible que no sea U^1 y U^2.

El "alquilo" para R^{31} y R^{32} es preferiblemente metilo y etilo, más preferiblemente metilo.

El "halógeno" para R^{31} y R^{32} es preferiblemente un átomo de flúor.

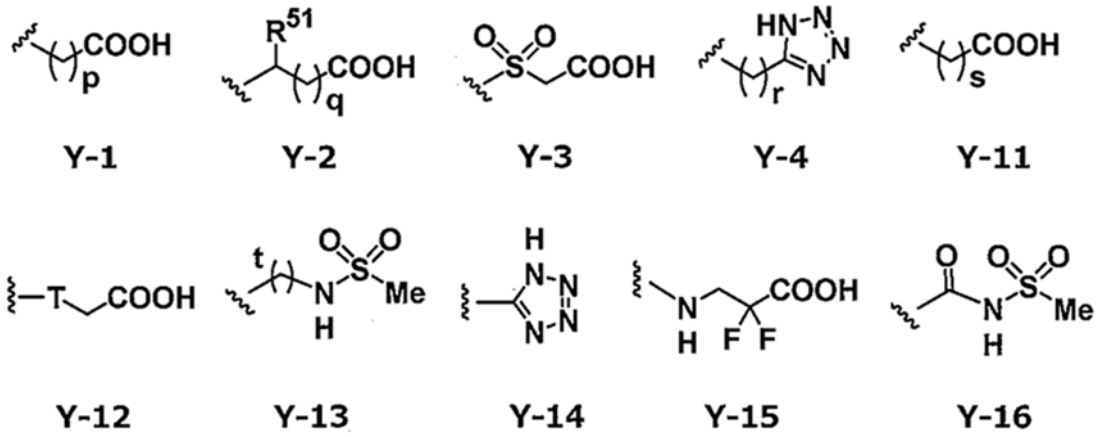
"Alquilo" de "alcoxialquilo" para R^{31} y R^{32} es preferiblemente metilo, etilo o n-propilo, más preferiblemente metilo o etilo.

El alcoxi de "alcoxialquilo" para R^{31} y R^{32} es preferiblemente metoxi y etoxi, más preferiblemente metoxi.

El puente de alquileno formado por R^{31} y R^{32} es preferiblemente un puente de alquileno lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente un puente de metileno o un puente de etileno.

En la fórmula [1], B es preferiblemente B-1, B-2, B-4, más preferiblemente B-1, B-4 e incluso más preferiblemente B-1.

Y se selecciona de un átomo de hidrógeno o Y-1 a Y-4 o Y-11 a Y-16:



R^{51} es alquilo; p es 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; r es 1, 2 o 3; T es O, S, SO_2 o NR^{61} en donde R^{61} es un átomo de hidrógeno o alquilo; s es 0, 1, 2 o 3; y t es 0 o 1.

El "alquilo" para R^{51} y R^{61} es preferiblemente metilo, etilo y n-propilo, más preferiblemente metilo y etilo.

En la fórmula [1], Y es preferiblemente Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12 o Y-15.

La combinación de W, B e Y en la fórmula [1] es preferiblemente

(a) Cuando W es un enlace,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, preferiblemente Y-1, Y-2 o Y-3,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces U^1 es un átomo de nitrógeno e Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, o Y-16, preferiblemente Y-11, Y-12 o Y-15, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno;

(b) cuando W es W-1,

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, preferiblemente Y-1, Y-2 o Y-3 y

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42} donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, preferiblemente Y-11, Y-12 o Y-15;

(c) cuando W es W-2,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, preferiblemente Y-1, Y-2, o Y-3,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42} donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, o Y-16, preferiblemente Y-

11, Y-12 o Y-15, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno; y

(d) cuando W es W-3,

si B es B-1, U^1 es CR^{41} en donde R^{41} es como se definió anteriormente y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, preferiblemente Y-1, Y-2 o Y-3.

El compuesto de la invención se puede preparar, por ejemplo, a partir de un compuesto conocido o un intermediario fácilmente sintetizable de acuerdo con el siguiente método. En la producción del compuesto de la invención, en el caso de que un material de partida tenga un sustituyente que influya en la reacción, generalmente se lleva a cabo la reacción después de proteger el material de partida con un grupo protector adecuado de antemano mediante un método conocido. El grupo protector se puede eliminar después de la reacción mediante un método conocido.

El compuesto de azabencimidazol de la invención puede usarse tal cual para productos farmacéuticos, y también puede usarse en forma de una sal, solvato o sal del solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con un método conocido. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido

málico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido metansulfónico, sales con metales alcalinos como litio, potasio y sodio, sales con metales alcalinotérreos como magnesio y calcio, y sales con base orgánica como sales de amonio. Estas sales pueden formarse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

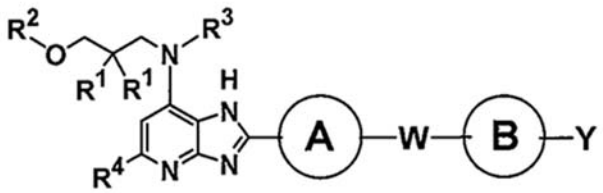
Los solvatos incluyen tanto hidratos como solvatos con solventes orgánicos. Ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholatos, tales como etanolato e hidratos. El hidrato puede incluir, por ejemplo, monohidrato y dihidrato. El solvato se forma por coordinación con cualquier tipo y número de solventes. La sal farmacéuticamente aceptable puede formar un solvato.

Por ejemplo, se puede preparar una sal clorhidrato del compuesto de azabencimidazol de la invención disolviendo el compuesto de azabencimidazol en una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en ciclopentil metil éter, o una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico.

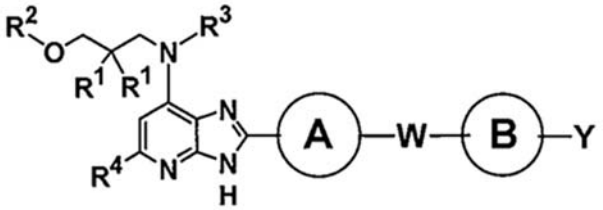
Algunos de los compuestos de la invención pueden tener un carbono asimétrico, y los respectivos estereoisómeros y mezclas de los mismos están todos incluidos en la presente

invención. Los estereoisómeros se pueden preparar, por ejemplo, mediante resolución óptica a partir de su racemato de acuerdo con un método conocido usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico y ácido 10-alcanforsulfónico, etc.), usando su basicidad, o usando un compuesto ópticamente activo preparado de antemano como material de partida. Además, los estereoisómeros pueden prepararse mediante resolución óptica usando una columna quiral o mediante síntesis asimétrica.

La fórmula [1] de la invención no se limita a un isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros y racematos. Por ejemplo, tal como se muestra a continuación, también se incluyen tautómeros [1Eq] y estereoisómeros.



[1]



[1Eq]

en donde los símbolos son como se definieron anteriormente.

El Compuesto [1] de la invención y una sal del mismo se pueden preparar a partir de un compuesto conocido per se o un intermediario fácilmente preparable a partir del compuesto conocido, de acuerdo con el siguiente método, Ejemplos descritos a continuación o un método conocido.

Si los solventes, reactivos y materiales de partida usados en cada paso de los siguientes procesos están disponibles comercialmente, tales productos disponibles comercialmente se pueden usar tal cual. Además, los compuestos obtenidos y el material de partida usado en cada paso del siguiente proceso pueden formar una sal y pueden convertirse mediante un método bien conocido en otro tipo de sal o en una forma libre. Como alternativa, cuando el compuesto obtenido o el material de partida usado en cada paso del siguiente proceso es una forma libre, se puede convertir en una sal deseada mediante un método conocido. Ejemplos de tales sales incluyen las similares a las sales descritas para el compuesto de la presente invención.

En la producción del compuesto de la invención, cuando el material de partida tiene un sustituyente capaz de afectar la reacción, se puede introducir un grupo protector en estos sustituyentes mediante un método conocido de antemano, y el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo

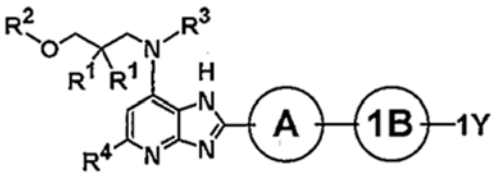
protector después de la reacción si es necesario. Tales grupos protectores se pueden encontrar, por ejemplo, en Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thimeme, 2005, y pueden seleccionarse según sea apropiado de acuerdo con las condiciones de reacción.

El compuesto obtenido en cada paso de los siguientes procesos puede aislarse o purificarse de acuerdo con un método convencional tal como extracción con solvente, concentración, destilación, sublimación, recristalización, reprecipitación, cromatografía y similares. Como alternativa, el compuesto puede usarse en el siguiente paso como una mezcla de reacción o un producto crudo.

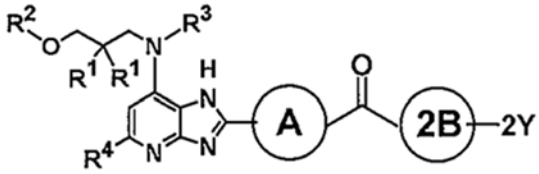
A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada paso de los siguientes procesos se lleva a cabo de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2a Ed. por R. C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999; The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", 4a edición, Maruzen, 1992; L. Kuerti y B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2006; G.S. Zweifel y M.H. Nantz, "Modern Organic Synthesis: An Introduction", traducido por

Tamejiro Hiyama, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2009, o métodos similares a los descritos en los Ejemplos, modificados o combinados según sea apropiado.

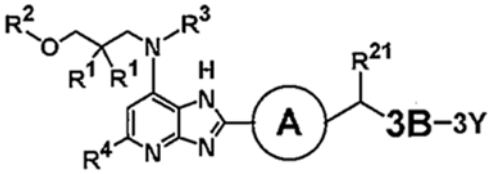
El Compuesto [1] de la invención comprende los siguientes compuestos [I], [II], [III]o [IV] dependiendo del tipo de W, y se puede preparar mediante los métodos descritos a continuación, pero el método para la producción de estos compuestos y los materiales de partida no se limitan a los siguientes ejemplos



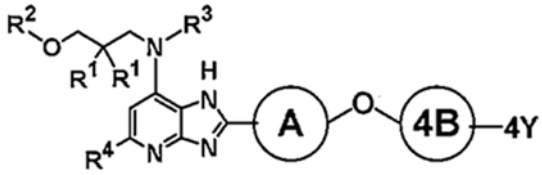
[I]



[II]



[III]



[IV]

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{21}, A, B-1, B-2, B-3, B-4, U^1, U^2, CR^{41}, CR^{42}, Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 e Y-16 son como se definieron anteriormente.

En la fórmula [I],

si 1B es un B-1 o B-2, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces 1Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si 1B es B-1 o B-2, y U^2 es CR^{42}, entonces U^1 es un átomo de nitrógeno y 1Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

si 1B es B-3 o B-4, entonces 1Y es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula [II],

si 2B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces 2Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si 2B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42}, entonces 2Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

si 2B es B-3 o B-4, entonces 2Y es un átomo de hidrógeno.

En [III],

si 3B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces 3Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

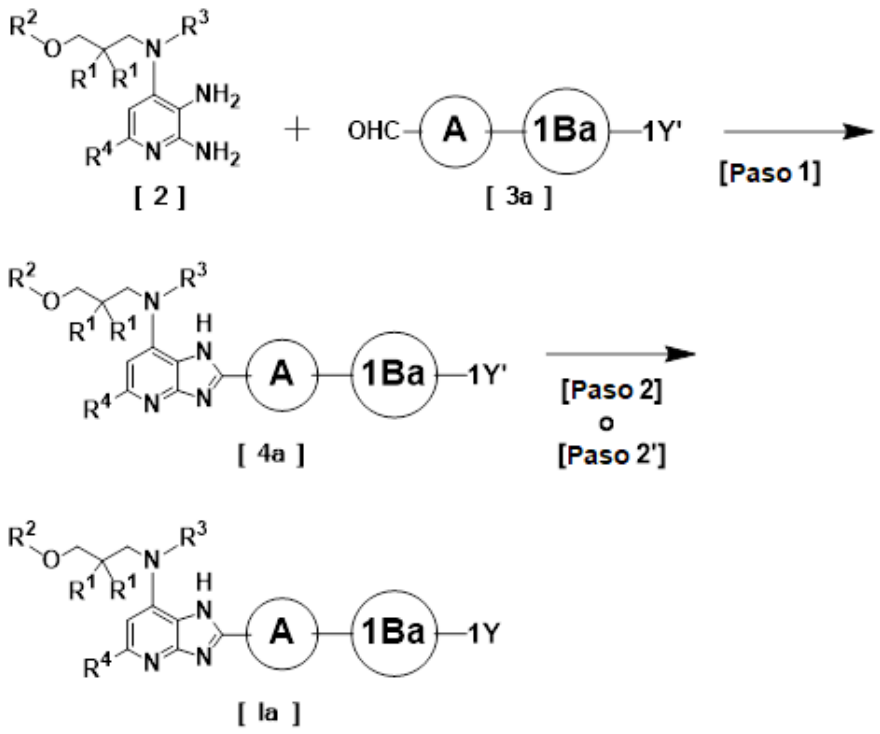
si 3B es un B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es CR^{42}, entonces 3Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16.

En [IV],

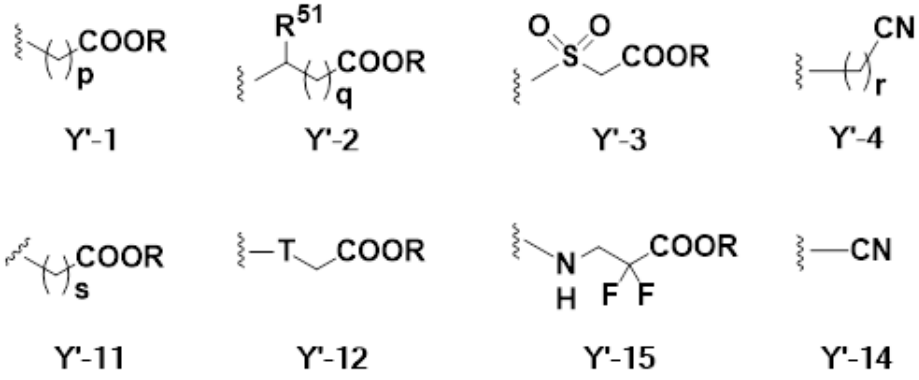
4B es B-1, U^1 es CR^{41}, U^2 es un átomo de nitrógeno y 4Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4.

Proceso 1: Producción del compuesto [Ia] en donde W es un enlace (Parte 1)

El Compuesto [I] en donde 1B es B-1 o B-2 y 1Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14 o Y-15; o en donde 1B es B-4 y 1Y es un átomo de hidrógeno, se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.



en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y A son como se definieron anteriormente. 1Y' es (i) alquilo; (ii) un grupo de la fórmula Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-11, Y'-12 o Y'-15, que es un éster de Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12 o Y-15, respectivamente; o (iii) un grupo de la fórmula Y'-4 o Y'-14, que es un precursor de Y-4 o Y-14, respectivamente; siempre que si 1Ba es B-1 o B- 2, entonces 1Y' es Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-11, Y'-12 o Y'-15, y si 1Ba es B-4, entonces 1Y' es alquilo.



en donde p, q, r, s, T, R^{51} y 1Ba son como se definieron anteriormente. R representa alquilo, por ejemplo, metilo o etilo.

Paso 1

Este paso produce el Compuesto [4a] mediante ciclocondensación del Compuesto [2] con el Compuesto [3a], que está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con un método conocido. El paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*.

La cantidad de Compuesto [3a] usada en este paso está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 2 equivalentes molares al Compuesto [2].

Este paso se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante. Ejemplos del agente oxidante incluyen ditionito de sodio y pirosulfito de sodio.

El agente oxidante está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares al Compuesto [2].

El solvente usado en este paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (en lo sucesivo denominado "THF"), éter dimetílico de etilenglicol (en lo sucesivo denominado "DME"); amidas tales como dimetilformamida (en lo sucesivo denominada "DMF"), dimetilacetamida (en lo sucesivo denominada "DMA"), N-

metilpirrolidona (en lo sucesivo denominada "NMP"); alcoholes como etanol y propanol; sulfóxido de dimetilo (en lo sucesivo denominado "DMSO"); acetonitrilo; agua; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente puede ser de 20°C a 200°C, preferiblemente de 50°C a 180°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 24 horas.

Paso 2

Este paso se selecciona cuando 1Y' es un éster en el Compuesto [4a] obtenido en el Paso 1. Tal resto de éster se hidroliza en un solvente adecuado en presencia de un ácido o base adecuado para obtener el Compuesto [Ia].

Ejemplos del ácido usado en este paso incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético (en lo sucesivo denominado "TFA"), ácido metansulfónico y ácido toluensulfónico. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio.

La cantidad de ácido o base usada en este paso está

preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto [4a]. Si es necesario, puede usarse una cantidad en exceso del ácido o la base con respecto al Compuesto [4a].

El solvente no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; éteres tales como THF, dietiléter, 1,4-dioxano y DME; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; cetonas como acetona; agua; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se utilicen, y normalmente puede ser de 20°C a 200°C, preferiblemente de 20°C a 100°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 horas a 4 días.

Paso 2'

Este paso se selecciona cuando 1Y' de un nitrilo en el Compuesto [4a] obtenido en el Paso 1. Tal resto de nitrilo se hace reaccionar con un compuesto azida y una sal de amina apropiada para obtener el Compuesto [Ia] que tiene un grupo tetrazol.

La cantidad del compuesto azida y la sal de amina usada en este paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto [4a].

Ejemplos del compuesto de azida que se pueden usar incluyen azida de sodio.

Ejemplos de las sales de amina que pueden usarse incluyen cloruro de amonio e clorhidrato de trietilamina.

El solvente no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; amidas como DMF, DMA y NMP; DMSO; agua y una mezcla de solventes de los mismos.

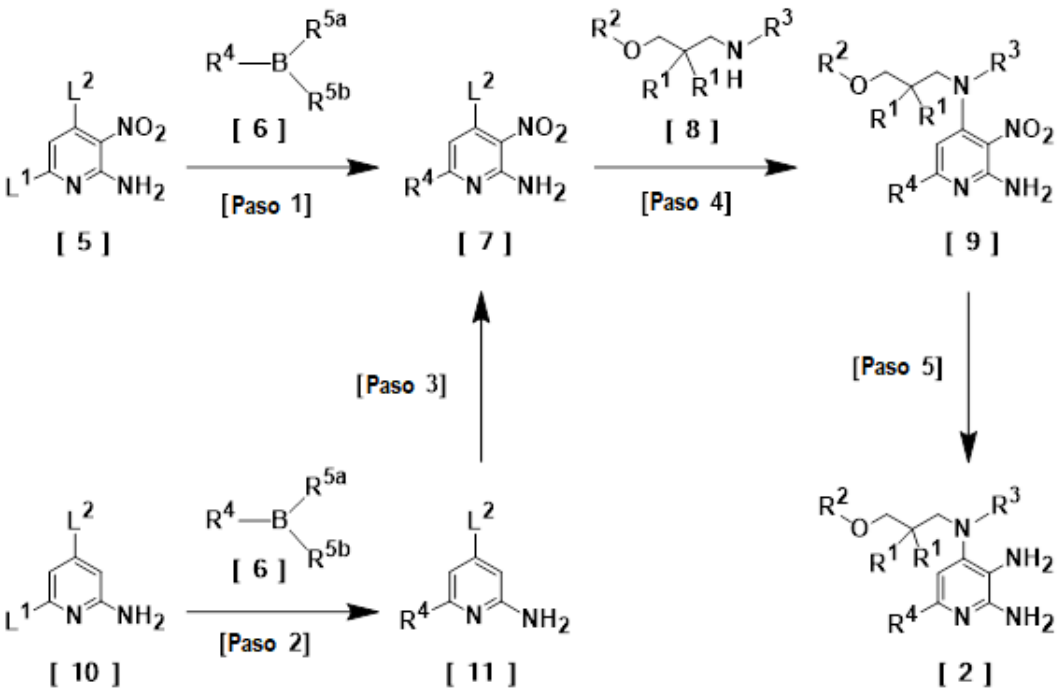
La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 80°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 hora a 48 horas.

Este paso 2' se puede aplicar a la síntesis de compuestos de tetrazol correspondientes a los compuestos [II], [III] y [IV] descritos a continuación.

Producción de compuesto [2]

Se puede preparar una materia prima, compuesto de diamina [2], de acuerdo con el siguiente proceso.



en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente. R^{5a} y R^{5b} representan cada uno un grupo hidroxi, o R^{5a} y R^{5b} se combinan juntos $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, o $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$, L^1 y L^2 son grupos salientes, y ejemplos de L^1 y L^2 incluyen un átomo de cloro y un átomo de bromo.

Paso 1

Este paso es la reacción de acoplamiento cruzado del Compuesto [5] con un Compuesto de boro [6], que está disponible comercialmente o puede prepararse mediante un método conocido, en presencia de un catalizador de paladio y una base para obtener el Compuesto [7].

La cantidad de Compuesto [6] está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 3 equivalentes molares al Compuesto

[5].

Ejemplos del catalizador de paladio incluyen aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)bispaladio (en lo sucesivo denominado "$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$"), tris(dibencilideneacetona)bispaladio (en lo sucesivo denominado "$Pd_2(dba)_3$"), tetraquistrifenilfosfina paladio (en lo sucesivo denominado "$Pd(PPh_3)_4$"), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)•diclorometano (en lo sucesivo denominado "$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$"), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (en lo sucesivo denominado "$PdCl_2(PPh_3)_2$"), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (en lo sucesivo denominado "$Pd(dtbpf)Cl_2$"), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (en lo sucesivo denominado "$PdCl_2(PCy_3)_2$"), acetato de paladio(II) (en lo sucesivo denominado "$Pd(OAc)_2$").

La cantidad de catalizador de paladio usada está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 0.01 a 0.3 equivalentes molares al Compuesto [5].

Ejemplos de la base que se usará incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato trisódico y fosfato tripotásico.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 4 equivalentes molares al Compuesto [5].

En este paso, se puede usar un ligando apropiado según sea necesario. Ejemplos de tal ligando incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (en lo sucesivo denominado "dppf"), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (en lo sucesivo denominado "Xantphos"), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (en lo sucesivo denominado "XPhos"), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo denominado "BINAP"), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropilbifenilo (en lo sucesivo denominado "RuPhos"), trifenilfosfina (en lo sucesivo denominada "PPh_3") y triciclohexilfosfina (en lo sucesivo denominada "PCy_3").

La cantidad de ligando que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 5 equivalentes molares al catalizador de paladio.

En este paso, el solvente no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; amidas tales como DMF, DMA, NMP; alcoholes como etanol, 2-propanol y terc-butanol; agua, o una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar,

y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

El compuesto [7] también se puede preparar mediante el Paso 2 y el Paso 3 que se describen a continuación.

Paso 2

Este paso es una reacción de acoplamiento cruzado del Compuesto [10] con el Compuesto [6] usando un catalizador de paladio y se puede llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción que se describen anteriormente en el Paso 1.

Paso 3

Este paso es la nitración del Compuesto [11] en presencia de un agente nitrante apropiado para obtener el Compuesto [7]. Este paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como reacción de nitración.

Ejemplos del agente nitrante que se usará incluyen ácido nítrico, ácido nítrico fumante, nitrato de cobre, nitrato de sodio y nitrato de potasio.

La cantidad de agente nitrante que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 1.1 equivalentes molares al Compuesto [11].

En este paso, el solvente se selecciona dependiendo

del tipo de reactivos que se usarán, y los ejemplos incluyen ácido sulfúrico concentrado y ácido clorhídrico concentrado.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 40°C, más preferiblemente dentro del intervalo de 5°C a 15°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y habitualmente se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 0.5 a 12 horas, más preferentemente dentro del intervalo de 1 a 3 horas.

Paso 4

Este paso proporciona el compuesto amino aromático [9] mediante la reacción del compuesto [7] con el compuesto [8], que está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con un método conocido.

El compuesto [7] se puede usar en forma de sal con un ácido adecuado, tal como clorhidrato, trifluoroacetato y similares.

La cantidad de Compuesto [8] que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 1.5 equivalentes molares al Compuesto [7].

En este paso, se puede usar una base según sea necesario. Ejemplos de la base que se puede usar incluyen

trietilamina (en lo sucesivo denominada "TEA"), N,N-diisopropiletilamina (en lo sucesivo denominada "DIPEA"), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (en lo sucesivo denominado "DBU") y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de sodio.

La cantidad de base está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto [7].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; amidas tales como DMF y DMA; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tales como 2-propanol y terc-butanol; DMSO, agua; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 24 horas.

Si el Compuesto [9] se prepara usando el Compuesto [5] como material de partida, el orden del paso 1 y el paso 4

se puede cambiar para obtener el Compuesto [9]. Las condiciones de reacción en este caso son las mismas que las descritas anteriormente en el Paso 1 y Paso 4, respectivamente.

Paso 5

Este paso es la reducción del grupo nitro en el Compuesto [9] para obtener el Compuesto de diamina aromática [2]. Este paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*. Esta reacción de reducción se puede lograr, por ejemplo, realizando una reducción de hierro usando hierro reducido y cloruro de amonio en un solvente adecuado, o por reducción de zinc usando polvo de zinc y cloruro de amonio o ácido acético.

Ejemplos del agente reductor que se puede usar en la reacción de reducción incluyen hierro reducido, polvo de zinc y cloruro de estaño (II).

La cantidad de agente reductor usada en este paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto [9].

Cuando se usa el reactivo metálico anterior en la reacción de reducción, generalmente se usa un ácido. Ejemplos del ácido que se usará incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, cloruro de amonio y similares.

La cantidad de ácido usada en este paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto [9].

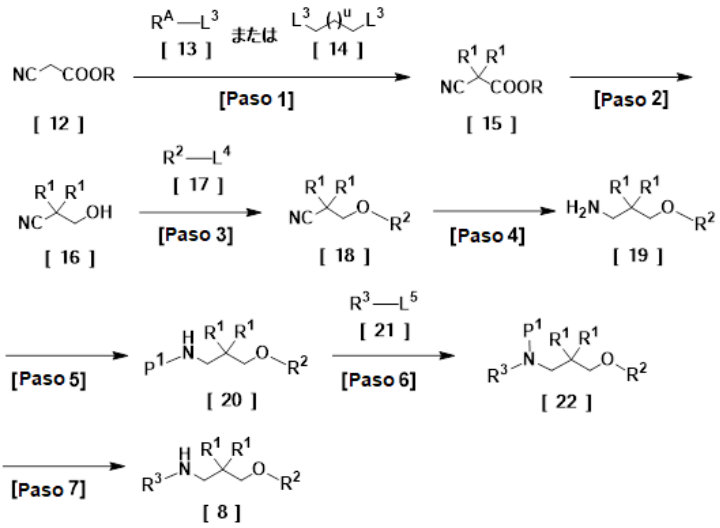
El solvente usado en este paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y 1,4-dioxano; éteres como THF y DME; ésteres como acetato de etilo; y cetonas como acetona; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas como DMF; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y terc-butanol; agua; o una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferentemente en el intervalo de 0°C a 200°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida, los reactivos que se usarán y la temperatura de reacción, y normalmente se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Producción de compuesto [8]

El Compuesto [8], que es una materia prima para obtener el Compuesto [2] anterior, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



en donde R^1, R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente. R^A es alquilo como se define para R^1. R es alquilo y ejemplos de R incluyen metilo, etilo y similares. u es 0. 1, 2, 3 o 4. L^3, L^4 y L^5 representan un grupo saliente, y ejemplos de L^3, L^4 y L^5 incluyen átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de yodo y similares. P^1 representa un grupo protector, tal como terc-butoxicarbonilo (en lo sucesivo denominado "Boc"), benciloxicarbonilo (en lo sucesivo denominado "Cbz"), bencilo (en lo sucesivo denominado "Bn"), p-metoxibencilo (en lo sucesivo denominado como "PMB"), 2-nitrobencenosulfonilo (en lo sucesivo denominado "Ns") y 4-toluenosulfonilo (en lo sucesivo denominado "Ts"), y similares.

Paso 1

Este paso proporciona el Compuesto [15] a partir del éster de ácido cianoacético [12] usando un agente alquilante [13]o [14] en presencia de una base. Este paso se puede llevar

a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*.

Ejemplos del agente alquilante que se usará incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, 1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano y 1,5-dibromopentano.

La cantidad de agente alquilante que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 2 equivalentes molares a 2.5 equivalentes molares al Compuesto [12] cuando se usa el agente alquilante [13], y dentro del intervalo de 1 a 1.3 equivalentes molares al Compuesto [12] cuando se usa el agente alquilante [14].

Ejemplos de la base que se usará incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, DBU y similares.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 5 equivalentes molares del Compuesto [12].

El solvente de reacción no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen amidas como DMF y DMA, éteres como THF; nitrilos tales como acetonitrilo, DMSO o una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar,

y normalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 20°C a 150°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 24 horas.

Paso 2

Este paso proporciona el Compuesto [16] reduciendo el resto éster del Compuesto [15] con un agente reductor.

Ejemplos del agente reductor que se usará incluyen borohidruro de litio. El borohidruro de litio se puede preparar mezclando cloruro de litio y borohidruro de sodio en el sistema de reacción.

La cantidad de agente reductor que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares al Compuesto [15].

Cuando se prepara borohidruro de litio en el sistema de reacción como se describe, la cantidad de cloruro de litio y borohidruro de sodio está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares del Compuesto [15].

El solvente usado en este paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como THF, 1,4-dioxano y DME; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; agua, o una mezcla de

solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de -10°C a 80°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción que se vayan a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 3

Este paso permite obtener el Compuesto [18] alquilando el grupo hidroxilo del Compuesto [16] con el agente alquilante [17] en presencia de una base. Este paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como reacción de alquilación.

Ejemplos del agente alquilante que se usará incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, 1-bromobutano, 1-yodobutano, 1-bromo-2-metoxietano y similares.

La cantidad de agente alquilante que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 1.5 equivalentes molares al Compuesto [12].

Ejemplos de la base que se usará incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido

de potasio, DBU y similares.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares del Compuesto [12].

El solvente usado en este paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen amidas tales como DMF y DMA; éteres como THF; nitrilos tales como acetonitrilo; DMSO; o una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 1 hora a 48 horas.

Paso 4

Este paso proporciona el Compuesto de amina [19] reduciendo el nitrilo del Compuesto [18]. Este paso se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido ***per se*** como una reacción de reducción de nitrilo (por ejemplo, The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", 4a edición, Maruzen, 1992, Vol. 20. sección de Organic Synthesis II Alcohol Amine, p. 280-282, y Vol.26, sección de Organic Synthesis VIII,

p. 190-260; The Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol. 51, Número 21, p. 4000-4005; Tetrahedron, 2003, Vol. 59, Edición 29, p. 5417-5423, etc.).

La reducción del nitrilo se puede llevar a cabo mediante hidrogenación usando un catalizador tal como óxido de platino (IV), platino, níquel de Raney, platino-carbono (en lo sucesivo denominado "Pt-C") y paladio-carbono (de aquí en adelante denominado " Pd-C ") o por reducción usando hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de níquel o similares.

Paso 5

Este paso es una reacción para introducir un grupo protector en el grupo amino del Compuesto [19]. Este paso se puede llevar a cabo con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o P.J. Kocienski, "Protecting Groups", tercera edición, Thimeme, 2005.

Paso 6

Este paso proporciona el Compuesto [22] alquilando el grupo amino del Compuesto [20]. Este paso se puede llevar a cabo como se describe anteriormente en Paso.

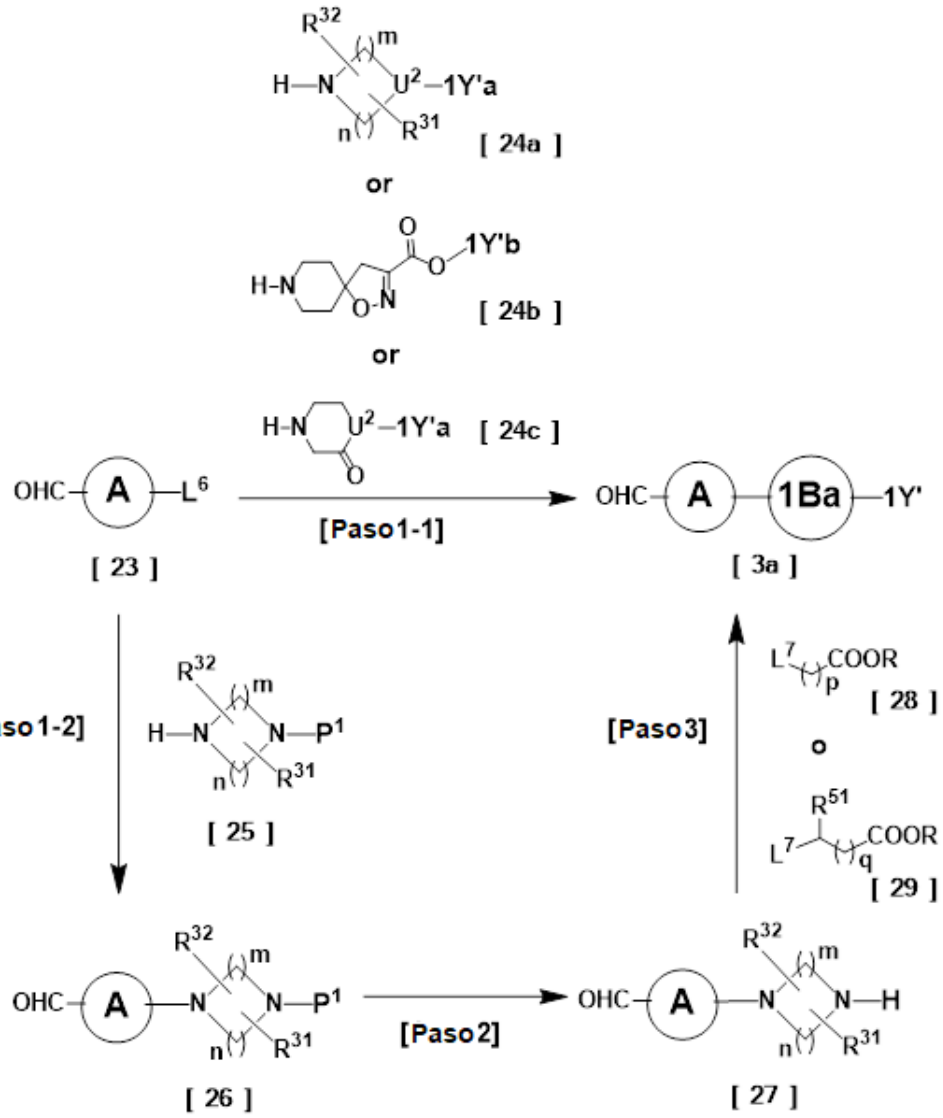
Paso 7

Este paso proporciona el Compuesto [8] desprotegiendo el grupo protector del Compuesto [22]. Este paso se puede llevar a cabo con referencia a Wuts y Greene,

"Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o P.J. Kocienski, "Protecting Groups", tercera edición, Thimeme, 2005.

Producción de compuesto [3a]

El compuesto [3a], que es un compuesto de materia prima, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



en donde A, R^{31}, R^{32}, R^{51}, m, n, p, q, 1Ba, U^2 y P1 son como se definieron anteriormente. 1Y'a es Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-11, Y'-12, Y'-14 o Y'-15, y 1Y'b es alquilo. R es alquilo tal como metilo y etilo. L^6 y L^7 son un grupo saliente. Ejemplos de L^6 incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro, y ejemplos de L^7 incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Paso 1-1

Este paso proporciona el compuesto amino aromático [3a] haciendo reaccionar el compuesto [23] con el compuesto [24a], [24b]o [24c], que está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con un método conocido.

El compuesto [24a], [24b]o [24c] se puede usar en forma de sal con un ácido apropiado tal como clorhidrato, trifluoroacetato y similares.

La cantidad de Compuesto [24a], [24b]o [24c] que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares por Compuesto [23].

En este paso, se puede usar una base según sea necesario. Ejemplos de la base que se puede usar incluyen bases orgánicas como TEA, DIPEA y DBU, y bases inorgánicas como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente

dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto [23].

El solvente usado en este paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; amidas como DMF, DMA; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; alcoholes tales como 2-propanol y terc-butanol; DMSO; agua; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de los reactivos que se usen, y normalmente puede estar dentro de un intervalo de 20°C a 200°C. Además, puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 24 horas.

Paso 1-2

Este paso proporciona el Compuesto [26] del Compuesto [23] y el Compuesto [25], que está disponible comercialmente o es conocido. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 1-1 en la producción del Compuesto [3a].

Paso 2

Este paso proporciona el Compuesto [27] eliminando el grupo protector P^1 del Compuesto [26], y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita en el Paso 7 en la producción del Compuesto [8].

Paso 3

Este paso es la alquilación del resto amina del Compuesto [27] mediante la reacción con el Compuesto [28] o el Compuesto [29], que está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con un método conocido per se, para obtener el Compuesto [3a].

La cantidad de Compuesto [28] o Compuesto [29] que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares al Compuesto [27].

En este paso, se puede usar una base según sea necesario. Ejemplos de la base que se usará incluyen bases orgánicas como TEA y DIPEA, y bases inorgánicas como carbonato de potasio, carbonato de cesio y bicarbonato de sodio.

La cantidad de base está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares del Compuesto [27].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; amidas tales como DMF, DMA y NMP; hidrocarburos halogenados como diclorometano y

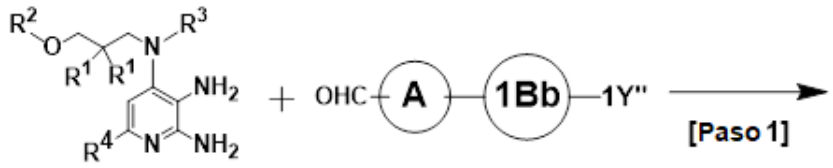
cloroformo; alcoholes tales como metanol y etanol; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0°C a 150°C.

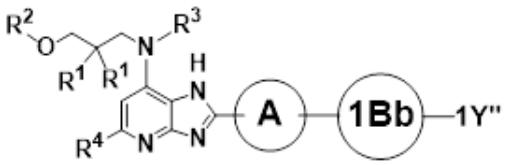
El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Producción de compuesto [Ib]

El compuesto [I], en donde 1B es B-1 o B-2 y 1Y es Y-13 o Y-16, o en donde 1B es B-3 y 1Y es hidrógeno, se puede preparar como sigue.



[2] [3b]



[Ib]

en donde A, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente. 1Y" es Y-13 o Y-16, y 1Bb es B-1 o B-2.

Paso 1

Este paso produce el Compuesto [Ib] haciendo reaccionar el Compuesto [3b] con el Compuesto [2]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el paso 1 del Proceso 1.

Producción de compuesto [3b]

El compuesto [3b] se puede preparar como sigue.



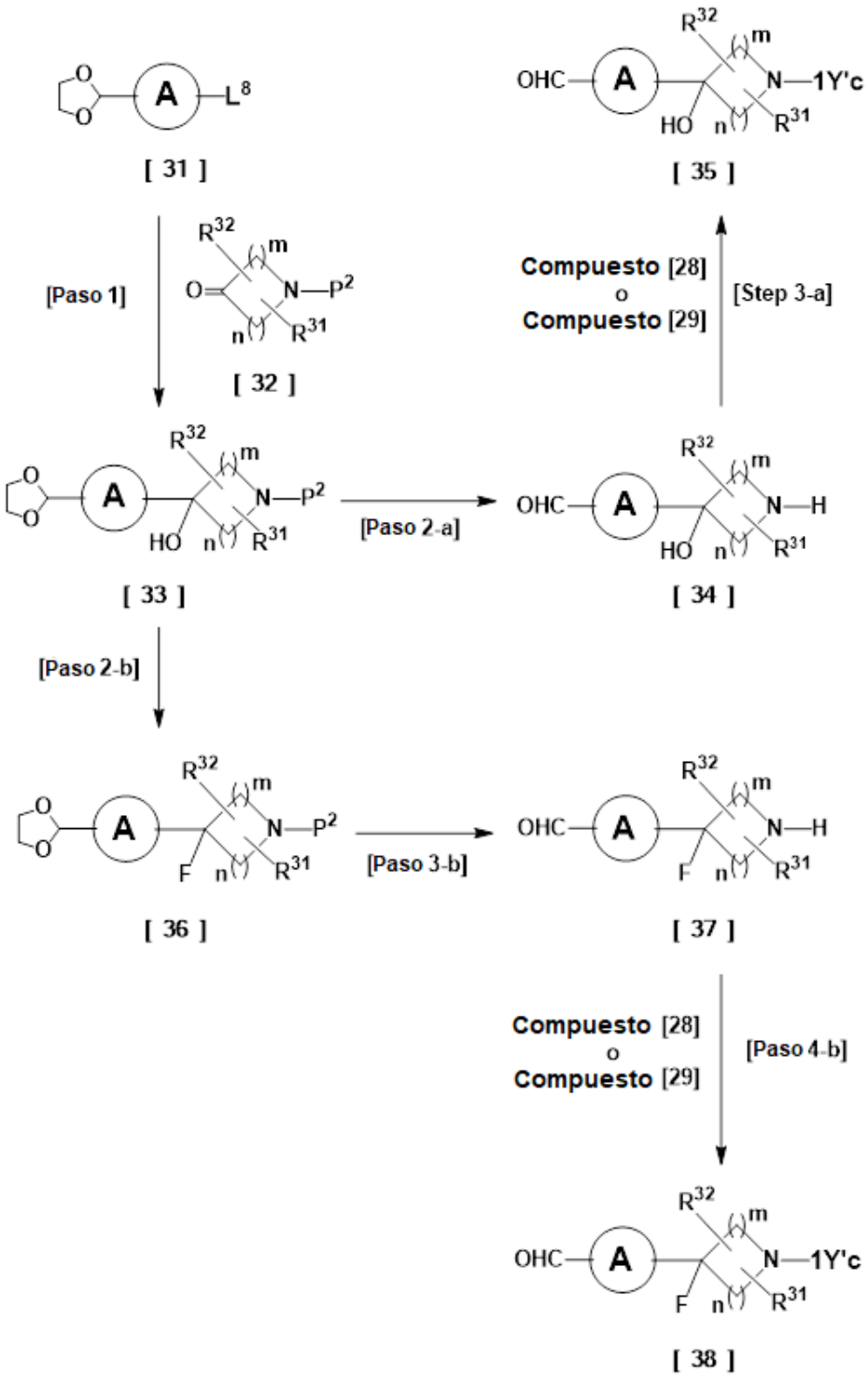
en donde A, 1Bb, Y" y L^6 son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es una reacción de aminación aromática del Compuesto [23] con el Compuesto [30], y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita en el Paso 1-1 en la producción del Compuesto [3a].

Producción de Compuestos [35] y [38]

Entre los compuestos de la fórmula [3a], el Compuesto [35] que tiene un grupo hidroxilo como R^{41} para CR^{41} como se definió anteriormente y el Compuesto [38] que tiene flúor como R^{41} para CR^{41} como se definió anteriormente se pueden preparar de acuerdo con el siguiente proceso.



en donde A, R^{31}, R^{32}, m y n son como se desafió anteriormente. 1Y'c es Y'-1 o Y'-2. L^8 es un grupo saliente

y ejemplos de L^8 incluyen átomo de bromo y átomo de yodo. P^2 representa un grupo protector y ejemplos de P^2 incluyen el grupo Boc y el grupo Cbz.

Paso 1

Este paso proporciona el Compuesto [33] haciendo reaccionar el Compuesto [31] con el Compuesto [32] en presencia de una base.

La reacción se lleva a cabo habitualmente haciendo reaccionar el Compuesto [31] con una base adecuada en un solvente adecuado y luego reaccionando con el Compuesto [32].

La cantidad de Compuesto [32] que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 2 equivalentes molares al Compuesto [31].

Ejemplos de la base que se usará incluyen reactivos organometálicos tales como cloruro de isopropilmagnesio, complejo de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio, n-butillitio, diisopropilamida de litio y similares.

La cantidad de reactivo organometálico que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares al Compuesto [31].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como n-hexano, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, THF y DME; y una mezcla de solventes de los mismos.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de -80°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Paso 2-a

Este paso proporciona el Compuesto [34] al desproteger el grupo acetal y P2 del Compuesto [33], el paso se puede llevar a cabo con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thimeme, 2005, tal como se describió anteriormente.

Paso 3-a

Este paso proporciona el Compuesto [35] mediante la reacción de alquilación de amina, y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita en el Paso 3 en la Producción del Compuesto [3a].

Paso 2-b

Este paso produce un Compuesto [36] fluorando el grupo hidroxilo del Compuesto [33] en presencia de un reactivo fluorante.

Ejemplos del reactivo de fluoración que se usará incluyen reactivos de fluoración electrofílicos tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre (en adelante denominado "DAST"), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro y trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilaminosulfuro.

La cantidad de reactivo de fluoración que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 1.5 equivalentes molares del Compuesto [33].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferentemente en el intervalo de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

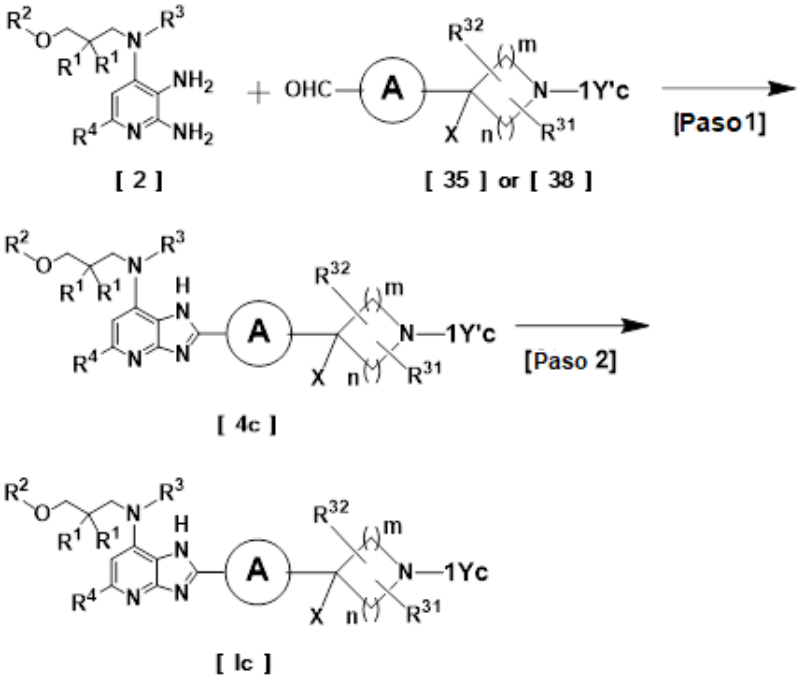
Paso 3-b

Este paso proporciona el Compuesto [37] desprotegiendo el grupo acetal y P2 del Compuesto [36], y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita anteriormente en el Paso 2-a.

Paso 4-b

Este paso proporciona el Compuesto [38] mediante la reacción de alquilación de la amina. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 3 en la producción del Compuesto [3a].

Los Compuestos [35] y [38] se pueden hacer reaccionar con el Compuesto [2] de acuerdo con el Paso 1 en el Proceso 1 para producir el Compuesto [Ic], que es un compuesto correspondiente al Compuesto [Ia].



en donde A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, m, n, 1Y'c y 1Yc son como se definieron anteriormente. X representa un grupo hidroxilo o un átomo de flúor.

Paso 1

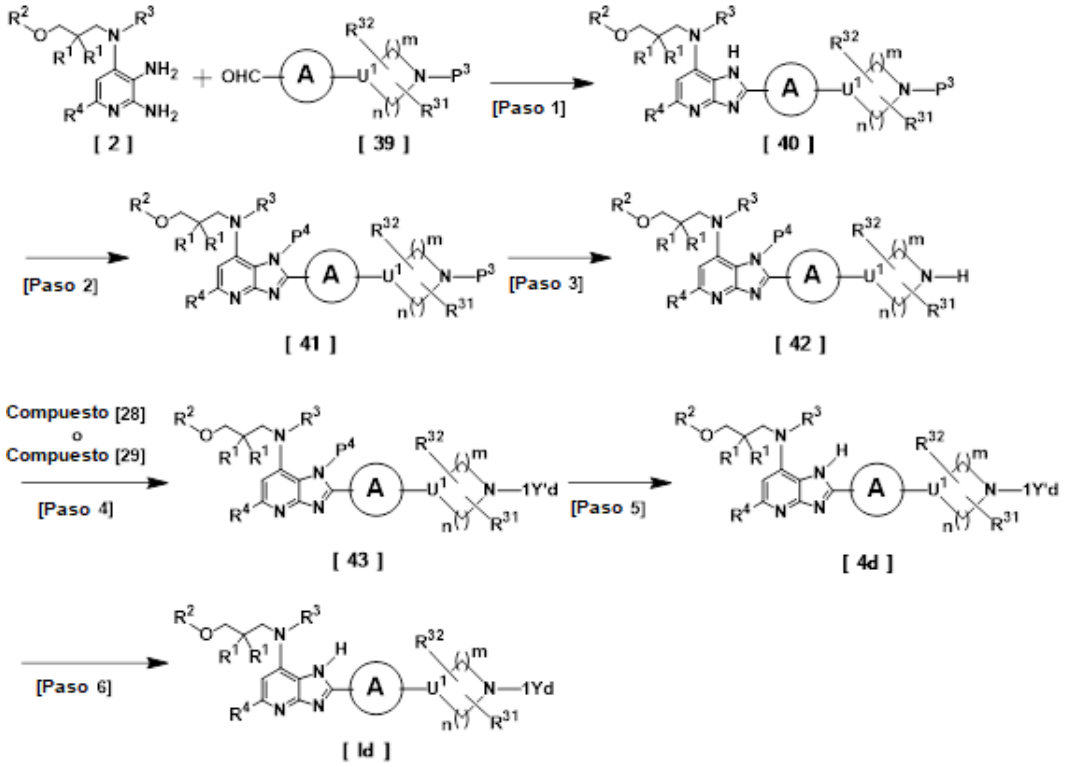
Este paso produce el Compuesto [4c] mediante ciclocondensación del Compuesto [2] con el Compuesto [35]o el

Compuesto [38], y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita en el Paso 1 del Proceso 1.

Paso 2

Este paso proporciona el Compuesto [Ic] hidrolizando el Compuesto [4c]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Proceso 2: Producción de compuesto [Id]



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, U^1, m, n, A son como se definieron anteriormente. 1Yd es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y 1Y'-d es Y'-1, Y'-2, Y'-3 o Y'-4. P^3 y P^4 son un grupo protector. P^3 es un grupo protector que debe desprotegerse en condiciones básicas, tal como el grupo trifluoroacetilo, y P^4 es un grupo protector que no debe desprotegerse en condiciones

básicas, tal como el grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Este proceso es alternativo al Proceso 1. Es decir, tal como se describe a continuación, la ciclocondensación del Compuesto [2] y el Compuesto [39] se lleva a cabo para formar el Compuesto [40] que tiene la estructura básica del Compuesto [1], seguido de la introducción de Y sustituyente.

Paso 1

Este paso produce el Compuesto [40] mediante ciclocondensación del Compuesto [2] con el Compuesto [39], y el paso se puede llevar a cabo de acuerdo con el Paso 1 del Proceso 1.

Paso 2

Este paso es la introducción de un grupo protector en el resto imidazol del azabencimidazol en el Compuesto [40], y el paso se puede llevar a cabo con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", tercera edición, Thimeme, 2005.

Dependiendo de las condiciones, tales como el reactivo protector y el solvente que se usará en este paso, un compuesto en donde el grupo protector se introduce en la posición 1 del azabenzoimidazol, puede obtenerse un compuesto en donde el grupo protector se introduzca en la posición 3 de azabenzoimidazol, o una mezcla de los mismos, que puede usarse tal cual en el siguiente paso.

El grupo protector P^4 que se va a introducir y/o las condiciones de reacción en este paso deben seleccionarse de modo que el grupo protector no se desproteja en las condiciones para desproteger P^3 en el siguiente paso (tercer paso). Ejemplos de la combinación de tales P^3 y P^4 incluyen P^4 es 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y P^3 puede ser un grupo trifluoroacetilo o Bn.

Paso 3

Este paso proporciona el Compuesto [42] desprotegiendo P^3 del Compuesto [41], y puede llevarse a cabo con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thimeme, 2005.

Paso 4

Este paso proporciona el Compuesto [43] alquilando la amina del Compuesto [42], y se puede llevar a cabo de una manera similar a la descrita en el Paso 3 de la producción del Compuesto [3a].

Paso 5

Este paso proporciona el Compuesto [4d] desprotegiendo P^4 del Compuesto [43], y puede llevarse a cabo con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thimeme,

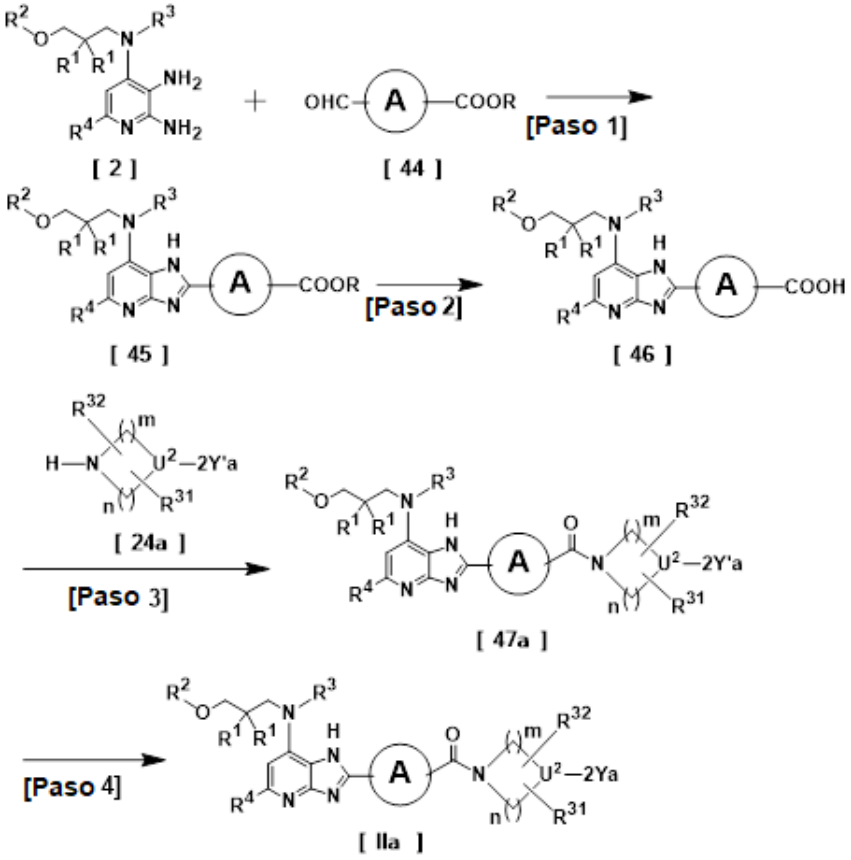
2005.

Paso 6

Este paso produce el Compuesto [Id] hidrolizando el Compuesto [4d] y puede prepararse de manera similar a la descrita en el Paso 2 del Proceso 1.

El Proceso 2 también es aplicable a los Compuestos [II], [III] y [IV] descritos a continuación.

Proceso 3: Producción del compuesto [IIa] (en donde W es W-2)



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R, A, R^{31}, R^{32}, m, n y U^2 son como se definieron anteriormente. 2Ya es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14 o Y-15, y 2Y'a es Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-

11, Y'-12, Y'-14 o Y'-15.

Este proceso está dirigido a la producción de un compuesto de la fórmula [IIa] entre los de la fórmula [1].

Paso 1

Este paso produce el Compuesto [45] mediante ciclocondensación del Compuesto [2] con el Compuesto [44], que está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con un método conocido, y el paso se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita en el Paso 1 del Proceso 1.

Paso 2

Este paso produce el Compuesto [46] hidrolizando el Compuesto [45]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Paso 3

Este paso proporciona el Compuesto [47] condensando el Compuesto [46]o un derivado reactivo del mismo y el Compuesto de amina [24] en presencia de un agente de condensación.

Ejemplos del derivado reactivo del Compuesto [46] incluyen aquellos comúnmente usados en reacciones de condensación de amidas, tales como haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido), anhídridos de ácido mixto, imidazolidas y amidas activas.

La cantidad del agente de condensación y del Compuesto de amina [24a] que se usará en este paso está

preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 3 equivalentes molares del Compuesto [46].

Ejemplos del agente de condensación que se usará en este paso incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (en lo sucesivo, "CDI"), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo, "EDCI"), diisopropilcarbodiimida (en lo sucesivo, "DIC"), cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo denominado "HBTU"), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo denominado "HATU") y similares.

En este paso, se puede usar una base según sea necesario. Ejemplos de la base que se puede usar incluyen bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, N,N-dimetilanilina y DBU.

La cantidad de tal base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto [46].

En este paso, se puede añadir un aditivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo denominado "HOBt"), N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (en lo sucesivo denominado "HOAt"), según sea necesario.

Cuando se usa el aditivo en este paso, la cantidad de tal aditivo está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 3 equivalentes molares al Compuesto [46].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; amidas tales como DMF y DMA; hidrocarburos halogenados como diclorometano y cloroformo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y habitualmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de -20°C a 150°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

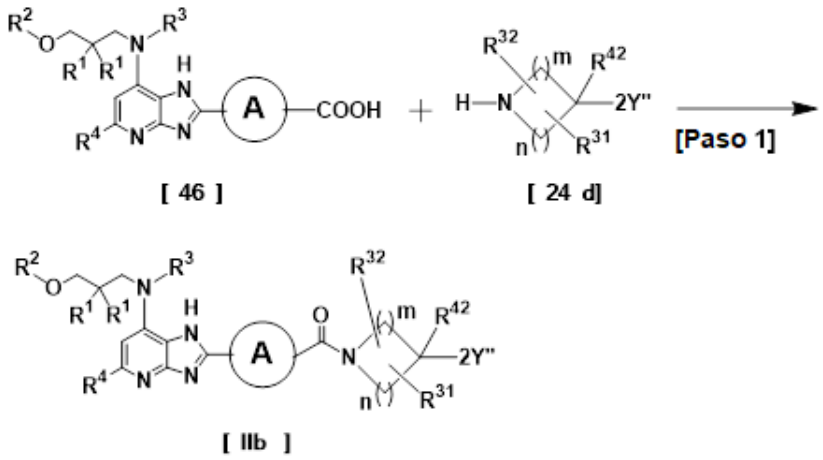
El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0.1 a 72 horas.

Paso 4

Este paso produce el Compuesto [IIa] hidrolizando el Compuesto [47a]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

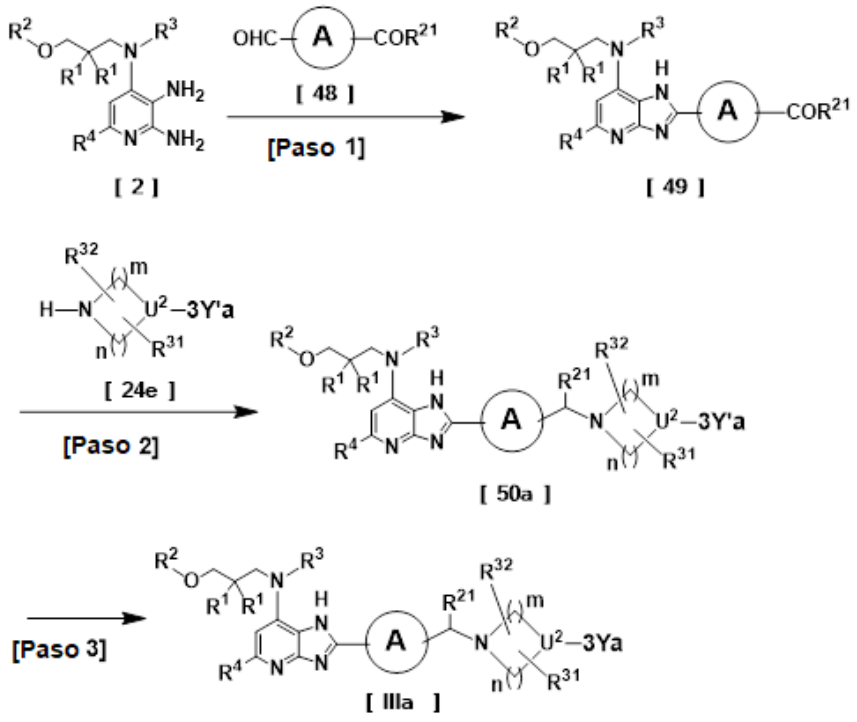
Cuando 2Y'a es Y'-4 o Y'-14 (forma de nitrilo) en el Compuesto [47a], el Compuesto [IIa] en donde 2Ya es Y-4 o Y-14, respectivamente, (forma de tetrazol) se puede obtener en el de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Además, el Compuesto [24d] se puede hacer reaccionar con el Compuesto [46] como sigue, de manera similar a la descrita en el Paso 3 del Proceso 3, para producir el Compuesto [IIb], que es un compuesto correspondiente al Compuesto [Ib].



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R, R^{31}, R^{32}, R^{42}, A, m y n son como se definieron anteriormente. 2Y" es Y-13 o Y-16.

Proceso 4: Producción del compuesto [IIIa] (en donde W es W-1 y R^{21} es alquilo)



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, R^{21}, A, U^2, m y n son como se definieron anteriormente. 3Ya es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14 o Y-15, y 3Y'a es Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-11, Y'-12, Y'-14 o Y'-15.

Este proceso está dirigido a la producción de un compuesto de la fórmula [IIIa], que es un compuesto de la fórmula [1] en donde R^{21} es alquilo.

Paso 1

Este paso produce el Compuesto [49] mediante ciclocondensación del Compuesto [2] con el Compuesto [48], que está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con un método conocido. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 1 del Proceso 1.

Paso 2

Este paso produce el Compuesto [50] mediante la reacción de aminación reductora del Compuesto [49] con el Compuesto [24e] y se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como reacción de aminación reductora. En este paso, la formación de imina (primer paso) y la reducción del resto imina (segundo paso) se pueden llevar a cabo secuencialmente. Además, el primer paso y el segundo paso se pueden llevar a cabo en un recipiente.

El primer paso proporciona una forma imina haciendo reaccionar el Compuesto [49] con el Compuesto [24e].

La cantidad de Compuesto [24e] que se usará en el primer paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2,5 equivalentes molares al Compuesto [49].

En el primer paso, se puede usar un ácido o un ácido de Lewis apropiado según sea necesario. Ejemplos del ácido que se puede usar en la reacción incluyen ácido acético, y ejemplos del ácido de Lewis que se puede usar incluyen ortotitanato de tetraisopropilo.

La cantidad de ácido, cuando se usa en el primer paso, está preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 3 equivalentes molares al Compuesto [49].

La cantidad de Lewis, cuando se usa en el primer paso, está preferiblemente dentro del intervalo de 1.5 a 2 equivalentes molares al Compuesto [49].

El solvente que se usará en el primer paso no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción en el primer paso puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción en el primer paso puede variar

dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción que se vayan a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 48 horas.

El segundo paso es una reacción con un agente reductor para obtener el Compuesto [50a].

Ejemplos del agente reductor usado en la segunda etapa incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares.

La cantidad de agente reductor que se usará en el segundo paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares del Compuesto [49].

El solvente que se usará en la segunda etapa no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; y una mezcla de solventes de los mismos.

La temperatura de reacción en el segundo paso puede variar de acuerdo con el material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100°C.

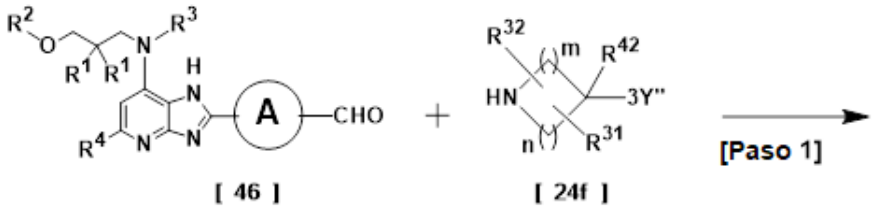
El tiempo de reacción en el segundo paso puede variar dependiendo del material de partida usado y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Paso 3

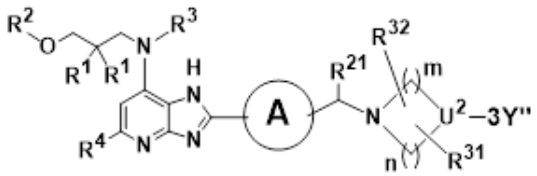
Este paso proporciona el Compuesto [IIIa] hidrolizando el Compuesto [50a]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Cuando 3Y'a es Y'-4 o Y'-14 (forma de nitrilo) en el Compuesto [50a], el Compuesto [IIIa] en donde 3Ya es Y-4 o Y-14, respectivamente, (forma de tetrazol) se puede obtener en el de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Además, el Compuesto [46] se puede hacer reaccionar con el Compuesto [24f] como sigue, de manera similar a la descrita en el Paso 2 del Proceso 4, para producir el Compuesto [IIIb], que es un compuesto correspondiente al Compuesto [Ib].



[46] [24f]

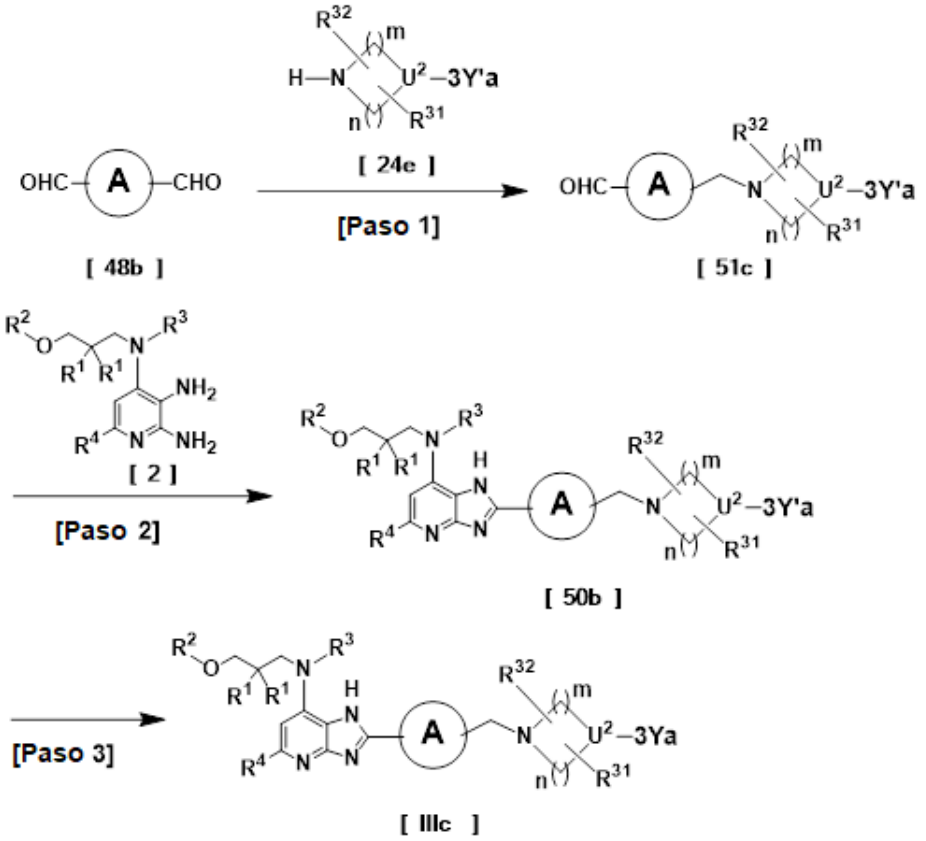


[IIIb]

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, R^{42}, A, m y n son como se definieron anteriormente. 3Y" es Y-13 o Y-16.

Proceso 5:

Producción del compuesto [IIIc] (en donde W es W-1 y R^{21} es un átomo de hidrógeno.



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, R^{21}, A, U^2, 3Y', 3Y, m y n son como se definieron anteriormente.

Este proceso está dirigido a la producción de un compuesto de la fórmula [IIIc], que es un compuesto de la fórmula [1] en donde R^{21} es un átomo de hidrógeno.

Paso 1

Este paso proporciona el Compuesto [51c] mediante la reacción de aminación reductora del Compuesto [48b] con el

Compuesto [24e]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del proceso 4.

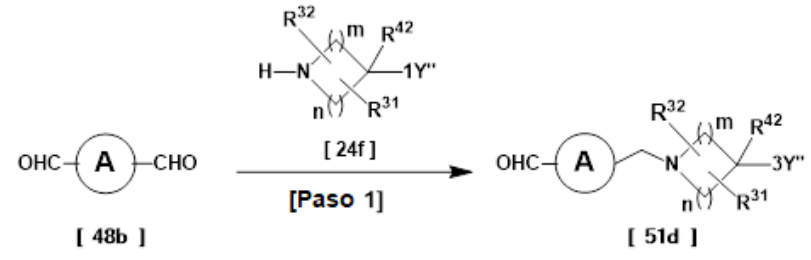
Paso 2

Este paso proporciona el Compuesto [50b] haciendo reaccionar el Compuesto [51c] con el Compuesto [2]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el paso 1 del proceso 4.

Paso 3

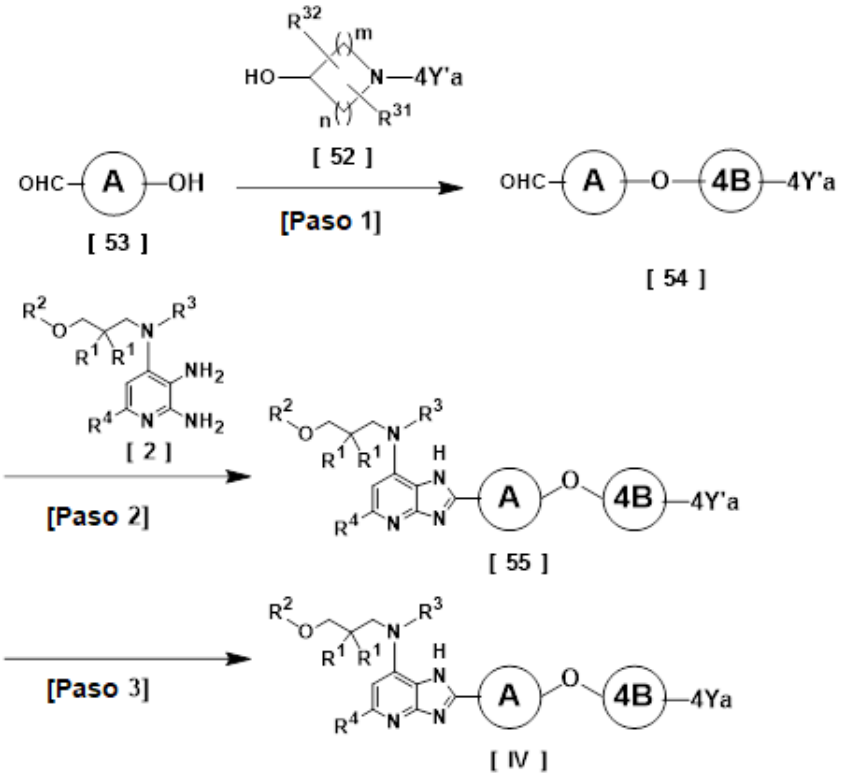
Este paso proporciona el Compuesto [IIIc] hidrolizando el Compuesto [50b]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 2 del Proceso 1.

Además, el Compuesto [48b] puede hacerse reaccionar con el Compuesto [24f] como sigue, de manera similar a la descrita en el Paso 1 del Proceso 1, para producir el Compuesto [IIId], que es un compuesto correspondiente al Compuesto [Ib].



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, R^{42}, A, 3Y", m y n son como se definieron anteriormente.

Proceso 6: Producción del compuesto [IV] (en donde W es W-3)



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{31}, R^{32}, A, 4B, m y n son como se definieron anteriormente. 4Ya es Y-1, Y-2 o Y- 3, y 4Y'a es Y'-1, Y'-2 o Y'-3.

Paso 1

Este paso produce el Compuesto de éter [54] mediante la reacción de Mitsunobu entre el Compuesto [52] y el Compuesto [53] y se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido.

Este paso se lleva a cabo habitualmente en un

solvente apropiado en presencia de un reactivo de éster de ácido azodicarboxílico y un reactivo de fosfina.

La cantidad de Compuesto [53] que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 1.5 equivalentes molares al Compuesto [52].

Ejemplos del reactivo de azodicarboxilato que se usará incluyen azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo denominado "DEAD"), azodicarboxilato de diisopropilo (en lo sucesivo denominado "DIAD"), azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (en lo sucesivo denominado "DMEAD").

Ejemplos del reactivo de fosfina que se usará incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina.

La cantidad de reactivo de éster de ácido azodicarboxílico que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares por Compuesto [52].

La cantidad de reactivo de fosfina que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares al Compuesto [52].

El solvente que se usará no está limitado siempre que no participe en la reacción, y ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME; o un solvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción en este paso puede variar dependiendo del material de partida y los reactivos que se vayan a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del

intervalo de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del material de partida y de la temperatura de reacción que se vaya a usar, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 24 horas.

En este paso, en lugar del Compuesto [52], el Compuesto [52'] en donde 4Y'a del Compuesto [52] es un grupo protector P^1 definido anteriormente puede usarse como material de partida. En ese caso, este paso proporciona el Compuesto [54'] en donde 4Y'a del Compuesto [54] está sustituido con un grupo protector P^1. El compuesto [54'] se puede procesar de manera similar a la descrita en el Paso 2 y el Paso 3 para la producción del Compuesto [3a] para obtener el Compuesto [54].

Paso 2

Este paso produce el Compuesto [55] mediante ciclocondensación del Compuesto [54] y el Compuesto [2]. Este paso se puede llevar a cabo de manera similar a como se describe en el Paso 1 del Proceso 1.

Paso 3

Este paso produce el Compuesto [IV] hidrolizando el Compuesto [55], y el paso puede llevarse a cabo de una manera similar a la descrita en el Paso 2 del Proceso 1.

El almacenamiento de orina y micción están regulados por la acción de la vejiga y la uretra. En el almacenamiento de orina, la restricción urinaria se mantiene mediante la

relajación del músculo liso de la vejiga (detrusor) y la contracción del esfínter uretral. Por otro lado, la micción es causada por la contracción del músculo liso de la vejiga y la relajación del músculo liso uretral. Durante la micción, la acetilcolina se libera de las terminaciones nerviosas del nervio pélvico, que es el nervio parasimpático que gobierna la vejiga. La acetilcolina liberada se une al receptor M3 del músculo liso de la vejiga, por lo que el músculo liso de la vejiga se contrae.

Por ejemplo, si se produce un trastorno de almacenamiento de orina debido a una vejiga hiperactiva o similar, la orina no se puede retener para el almacenamiento de orina. Además, si se produce disfunción miccional debido, por ejemplo, a una vejiga hipoactiva, la orina no puede excretarse lo suficiente durante la micción. Además, la orina residual después de la micción se puede encontrar en la disfunción miccional. El aumento de orina residual puede provocar síntomas como micción frecuente. Por lo tanto, el almacenamiento urinario y disfunción miccional pueden desarrollarse juntos (consulte Current Urology Report, 2016, 17:17).

El compuesto de la invención se puede usar para la prevención o el tratamiento de enfermedades que implican al receptor M3, en particular, enfermedades de la vejiga/uretra que implican contracción de la vejiga, enfermedades del

sistema digestivo que implican contracción gastrointestinal, enfermedades bucales que implican salivación, enfermedades oculares que implican secreción de lágrimas y contracción de la pupila. El compuesto de la invención es particularmente útil para la prevención o el tratamiento de disuria o trastorno de almacenamiento urinario en enfermedades de la vejiga/uretra, glaucoma en enfermedades oculares y diabetes. Como se usa en este documento, diabetes se refiere a diabetes en la que se reduce la capacidad de secreción de insulina que involucra al receptor M3 (ver Cell Metabolism, 2006, Vol. 3, p. 449-461).

Ejemplos de trastornos de micción y/o almacenamiento para los que la prevención o el tratamiento con los compuestos de la invención son particularmente útiles incluyen trastornos de micción y/o almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga contráctil, subactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falla de relajación uretral, disinergia del detrusor-esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, micción frecuente, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica y urolitiasis.

El compuesto de la invención es particularmente útil para la prevención o el tratamiento de trastornos de micción y/o almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga contráctil, subactividad del detrusor, hipertrofia

prostática benigna y vejiga neurogénica. Por ejemplo, en la vejiga hipoactiva, la disfunción miccional se produce debido a la disminución de la fuerza contráctil del detrusor de la vejiga durante la micción, y el compuesto de la invención puede mejorar la fuerza contráctil del detrusor de la vejiga durante la micción para promover el vaciamiento de la vejiga.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil para la prevención o el tratamiento de la vejiga subactiva, la vejiga hipotónica, la vejiga acontráctil y la subactividad del detrusor debida a una causa específica. Las causas específicas incluyen enfermedades neurológicas (atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, hernia de disco lumbar, etc.), diabetes, cirugía pélvica, hipertrofia de próstata y envejecimiento.

La acetilcolina contrae el músculo ciliar a través del receptor M3 del músculo ciliar del ojo. Por la contracción del músculo ciliar, el canal de Schlemm se abre y el humor acuoso sale a través del canal de Schlemm, por lo que la presión intraocular desciende. Ejemplos de glaucoma para los que la prevención o el tratamiento con el compuesto de la presente invención es particularmente útil incluyen glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal y glaucoma primario de ángulo cerrado.

Cuando el compuesto de la presente invención se

administra como un producto farmacéutico, el compuesto de la presente invención se administra para ser administrado a un mamífero, incluido un ser humano, tal como es o como una composición farmacéutica que contiene el compuesto en una cantidad, tal como 0.001% a 99.5%, preferiblemente de 0.1% a 90%, en un portador inerte y no tóxico farmacéuticamente aceptable.

El portador puede ser uno o más diluyentes, cargas y otros excipientes sólidos, semisólidos o líquidos. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra preferiblemente en forma de dosis unitaria. La composición farmacéutica se puede administrar por vía intratisular, oral, intravenosa, tópica (transdérmica, colirio, intraperitoneal, intratorácica, etc.) o vía rectal. Por supuesto, la composición se administra en una forma de dosificación adecuada para el modo de administración.

La dosis como producto farmacéutico se ajusta preferiblemente teniendo en cuenta las condiciones tales como edad, peso, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, vía de administración, tipo del compuesto de la invención, si es o no una sal, y tipo de sal. En general, la cantidad eficaz del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para adultos, en el caso de administración oral, está preferiblemente dentro de un intervalo de 0.01 mg a 5 g/día, preferiblemente de 1 mg a 500 mg/día. En algunos

casos, una cantidad menor puede ser suficiente o puede ser necesaria una cantidad mayor. Normalmente, la dosis se puede administrar una vez al día o se puede dividir y administrar varias veces al día, o en el caso de la administración intravenosa, la dosis se puede administrar de forma rápida o sostenible en 24 horas.

Uno o más hidrógeno, carbono y/o los otros átomos en el compuesto de la invención pueden reemplazarse con un isótopo del mismo. Ejemplos de tales isótopos incluyen ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I y ^{36}Cl, es decir, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro. El compuesto sustituido con tal isótopo puede ser útil como producto farmacéutico e incluye todos los compuestos radiomarcados del compuesto de la invención.

La presente invención se describe con más detalle con referencia a, pero no se limita a, los siguientes ejemplos comparativos, ejemplos y ejemplos de prueba.

Las siguientes abreviaturas se usan en los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia y tablas.

REx: Ejemplo de referencia

PREx: Ejemplo de referencia referenciado

Ej: Ejemplo No.

PEx: Ejemplo referenciado

TFA: Ácido trifluoroacético

Pt-C: Platino-carbono

Pd-C: Paladio-carbono

$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$: Aducto de tris(dibencilidenacetona)bispaladio•cloroformo

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibencilidenacetona)bispaladio

$Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2: Aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)•diclorometano

$Pd(OAc)_2$: Acetato de paladio(II)

dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

XPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

RuPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropilbifenilo

PPh_3: Trifenilfosfina

Boc: terc-Butoxicarbonilo

Bn: Bencilo

Ts: 4-Toluensulfonilo

SEM: 2-(Trimetilsilil)etoximetilo

DAST: (Dietilamino)azufre-trifluoruro

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DEAD: Azodicarboxilato de dietilo

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Sulfóxido de dimetilo

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

TEA: Trietilamina

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno

$CDCl_3$: Deuterocloroformo

DMSO-d6: Deuterosulfóxido de dimetilo

TLC: Cromatografía en capa fina

MS: Espectrometría de masas

LCMS: Cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas

ESI: Ionización por aspersión de electrones

M: concentración molar (mol/l)

La MS se llevó a cabo usando LCMS. Se usó ESI como método de ionización. Los valores observados de la espectrometría de masas se expresan como m/z.

Las condiciones para LCMS fueron las siguientes:

Instrumento: Sistema ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Espectrometría de masas: Detector Waters 3100 MS

Detector de matriz de fotodiodos: Detector ACQUITY PDA (longitud de onda con detección de UV: 210-400nm)

Columna: Acquity BEH C18, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm

Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

Temperatura de la columna: 40°C

Solvente;

A: ácido fórmico al 0.1%/H_2O (v/v; lo mismo en lo sucesivo)

B: ácido fórmico al 0.1%/acetonitrilo

El espectro de RMN ^{1}H se obtuvo usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Los picos observados se mostraron como valores de desplazamiento químico δ (ppm) (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, brs = singlete ancho, m = multiplete, dd = doble doblete, dt = doble triplete).

En el experimento con microondas se usó Initiator 60 (Biotage), que puede alcanzar una temperatura de 40-250°C y una presión de hasta 20 bar.

Los compuestos descritos en este documento se nombraron usando el software de nombres, ACD/NAME® (Advanced Chemistry Development Inc.) de acuerdo con las reglas de nomenclatura de la IUPAC, o ChemBioDraw (versión 14.0. Cambridge Soft), o se nombraron de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC.

En un nombre de compuesto, los descriptores "r" y "s" (minúsculas) se refieren a la estereoquímica del átomo de carbono pseudoasimétrico de acuerdo con las reglas de la IUPAC.

Ejemplo de referencia 1: Clorhidrato de N-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}etanamina

[Paso 1] Preparación de {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo

Se disolvió 1-(metoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo (33 g) en etanol (250 ml). Después de desgasificar, a la solución agitada se le añadió cloruro de

hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 65 mL) y óxido de platino (IV) (0.27 g) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en atmósfera de hidrógeno (0.45 MPa). Después de filtrar los materiales insolubles, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol. A la solución agitada se le añadieron cloruro de níquel (II) hexahidratado (5.65 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (68 g) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (63 g) durante 30 minutos a la solución agitada enfriando con hielo, y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se filtraron los insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (40 g).

[Paso 2] Preparación de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo

El {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo (2.0 g) obtenido en el Paso 1 se disolvió en DMF (20 mL). A la solución agitada se le añadió hidruro de sodio

al 60% (0.99 g) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió yoduro de etilo (2.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2.1 g).

[Paso 3] Preparación de clorhidrato de N-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}etanamina

Una solución de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo (2.09 g) obtenida en el Paso 2 en acetato de etilo (8 mL) se agitó a temperatura ambiente y cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 5.8 mL) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se suspendió en hexano (30 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido recogido se lavó con hexano y se secó para producir el compuesto del título (1.45 g).

Ejemplo de referencia 2: Clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetanamina

[Paso 1] Preparación de 1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentano-1-carbonitrilo

A una solución agitada de 1-(hidroximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo (1.0 g) en DMF (40 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (697 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (2.2 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, se añadió solución acuosa saturada. Se añadieron cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.3 g).

[Paso 2] Preparación de clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metanamina

Una solución de 1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentano-1-carbonitrilo obtenida en el Paso 1 (1.3 g) se desgasificó en etanol (24 mL). A la solución agitada se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 3.5 mL) y óxido de platino (IV) (32 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en atmósfera de hidrógeno (0.45 MPa). Después de filtrar los materiales insolubles, se

eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se secó para producir el compuesto del título (1.4 g).

[Paso 3] Preparación de ({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una solución agitada de clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metanamina obtenida en el Paso 2 (1.4 g) en diclorometano (13 mL) se le añadió trietilamina (1.9 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (1.6 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (13 mL). A la solución agitada se le añadió hidruro de sodio al 60% (0.41 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se añadió por goteo yoduro de metilo (0.58 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo

y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.87 g).

[Paso 4] Preparación de clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetanamina

Se agitó a temperatura ambiente una solución de ({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)metilcarbamato de terc-butilo obtenida en el Paso 3 (1.87 g) en acetato de etilo (6.2 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo, 7.8 mL) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1.45 g).

Ejemplo de referencia 3: Clorhidrato de 1-[1-(butoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

[Paso 1] Preparación de 1-(butoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 2, Paso 1, usando 1-yodobutano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano.

[Paso 2] Preparación de {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de 1-(butoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo obtenida en el Paso 1 (0.19 g) en metanol (2.6 mL) se le añadieron dicarbonato de

di-terc-butilo (0.46 g) y cloruro de níquel (II) hexahidratado (0.25 g) a temperatura ambiente. Se le añadió en porciones borohidruro de sodio (0.28 g) con enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio seco y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.24 g).

[Paso 3] Preparación de {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo

El {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 (0.24 g) se disolvió en DMF (1.7 mL). Se añadió hidruro de sodio al 60% (48 mg) a la solución agitada enfriando con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo yoduro de metilo (0.078 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:1). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre

sulfato de sodio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (59 mg).

[Paso 4] Preparación de clorhidrato de 1-[1-(butoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

El compuesto del título (47 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1, Paso 3, usando {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 3 en lugar de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 4: Clorhidrato de 1-[1-(etoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

[Paso 1] Preparación de 1-(etoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 2, Paso 1, usando yoduro de etilo en lugar de 1-bromo-2-metoxietano.

[Paso 2] Preparación de {[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo

Hidruro de litio aluminio (11.4 g) se suspendió en THF (800 mL) y se añadió por goteo a la suspensión una solución de 1-(etoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo (46.0 g) obtenida en el Paso 1 en THF (200 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y agua (11.4 mL), solución acuosa al 15%. Se añadieron por goteo secuencialmente hidróxido de sodio (11.4 mL) y agua (34.2 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los insolubles se retiraron por filtración a través de celite y se lavaron con THF (220 mL) tres veces. El filtrado se agitó a temperatura ambiente y se añadieron trietilamina (46.0 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (72.1 g). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (600 mL). A la solución agitada se le añadió hidruro de sodio al 60% (14.4 g) enfriando con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo yoduro de metilo (22.5 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (71.2 g).

[Paso 3] Preparación de clorhidrato de 1-[1-(etoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

El compuesto del título (50.3 g) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1, Paso 3, usando {[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 5: Clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

[Paso 1] Preparación de {[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de [1-(aminometil)ciclopentil]metanol (50.7 g) en THF (304 mL) se le añadió trietilamina (60.2 mL) enfriando con hielo. A esta solución se le añadió por goteo dicarbonato de di-terc-butilo (94.2 g) en THF (101 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:9) (700 mL) y el extracto se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. Los materiales insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con hexano y se secaron para producir el compuesto del título (49.2 g). Para el filtrado, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (15.9 g).

[Paso 2] Preparación de {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una solución agitada de {[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo (58 g) obtenida en el Paso 1 en DMF (505 mL) se le añadió yoduro de metilo (47 mL) a temperatura ambiente. Luego se añadió hidruro de sodio al 60% (30 g) en porciones con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 30 minutos enfriando con hielo, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió por goteo agua (800 mL) a la mezcla de reacción enfriando con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (68 g).

[Paso 3] Preparación de clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)ciclopentil]-N-metilmetanamina

El compuesto del título (52 g) se obtuvo como se

describe en el Ejemplo de referencia 1, Paso 3, usando {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 6: 4-Cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina

A una mezcla de ácido [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]borónico (0.6 g), 4,6-dicloropiridin-2-amina (0.45 g), carbonato de potasio (1.2 g) se le añadió 1,4-dioxano (9.6 mL) y agua (2.4 mL). Después de desgasificar, a la solución agitada se le añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (118 mg) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.5 g).

Ejemplo de referencia 7: 4-Cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina

Enfriando con hielo, se añadió ácido sulfhídrico concentrado (2.5 mL) a 4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina (0.5 g), y luego nitrato

de potasio (165 mg) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos enfriando con hielo y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. Después de la adición de hidróxido de sodio ac. 4 M (25 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.35 g).

Ejemplo de referencia 8: 6-Cloro-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina

Una mezcla de 4,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (6.3 g), clorhidrato de 3-metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina (6.6 g), DIPEA (16 mL) y 2-propanol (100 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado recogido se lavó secuencialmente con 2-propanol y agua y se secó para producir el compuesto del título (8.0 g).

Ejemplo de referencia 9: 6'-Ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5’-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina

Una mezcla de 6-cloro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-

diamina (2,5 g), 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (2.7 g), carbonato de potasio (3.0 g), 1,4-dioxano (29 mL) y agua (11 mL) fue desgasificada, y se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.24 g) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3.5 g).

Ejemplo de referencia 10: 2'-Etoxi-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina

Una mezcla de 6-cloro-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina (0.70 g), 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (0.78 g), carbonato de potasio (0.85 g), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (67 mg), 1,4-dioxano (8.2 mL) y agua (3.1 mL) fue desgasificada y se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2'-etoxi-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina. Este compuesto se mezcló con 2-propanol (6.8 mL), agua (3.4 mL), cloruro de amonio (0.33 g) y zinc en polvo (0.67 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se separó por filtración usando celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.83 g).

Ejemplo de referencia 11: 6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina

A una mezcla agitada de 4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina (100 mg), clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetanamina (78 mg) y 2-propanol (1 mL) se le añadió DIPEA (0.16 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla hierro reducido (polvo, 50 mg), cloruro de amonio (48 mg) y agua (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16

horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La materia insoluble se separó por filtración usando celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (126 mg).

Ejemplo de referencia 12: 2'-Etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina

A una mezcla de 2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina (684 mg), 2-propanol (7,5 mL) y agua (2,5 mL), se le añadieron cloruro de amonio (234 mg) y hierro reducido (polvo, 244 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La materia insoluble se separó por filtración usando celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó y se secó con sulfato de sodio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (570 mg).

Ejemplo de referencia 13: 6'-Ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina

A una mezcla agitada de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina (5.8 g), cloruro de amonio (1.9 g), 2-propanol (39 mL) y agua (20 mL) se le añadió polvo de zinc (3.9 g) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo. Los insolubles se eliminaron por filtración usando celite. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5.3 g).

Ejemplo de referencia 14: [4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]acetato de etilo

A una solución agitada de (4-fenilpiperazin-1-il)acetato de etilo (1.1 g) en DMF (10 mL) se le añadió oxicloruro de fósforo (1.3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.1 g).

Ejemplo de referencia 15: 3-[(3R)-4-(4-Formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 3-[(3R)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

A una mezcla agitada de diclorhidrato de (2R)-2-metil-1-fenilpiperazina (1.5 g), bicarbonato de sodio (1.8 g) y etanol (30 mL) se le añadió 3-bromopropanoato de etilo (0.92 mL) a temperatura ambiente y el La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La materia insoluble se separó por filtración usando celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.52 g).

[Paso 2] Preparación de 3-[(3R)-4-(4-formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

El compuesto del título (1.35 g) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 14, usando 3-[(3R)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il]propanoato de etilo obtenido en el Paso 1 en lugar de (4-fenilpiperazin-1-il)acetato de etilo.

Ejemplo de referencia 16: {4-[(4-

formilfenil)metil]piperazin-1-il}acetato de etilo

A una mezcla agitada de tereftalaldehído (467 mg), (piperazin-1-il)acetato de etilo (300 mg) y diclorometano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (517 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Luego se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (236 mg).

Ejemplo de referencia 17: {1-[(4-Formilfenil)metil]piperidin-4-il}acetato de metilo

Una mezcla de tereftalaldehído (416 mg), clorhidrato de (piperidin-4-il)acetato de metilo (300 mg), diclorometano (10 mL) y DIPEA (0.268 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución agitada se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (460 mg) con enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Luego se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre

sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (196 mg).

Ejemplo de referencia 18: 3-[4-(5-Formilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2-bromo-5-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (1.0 g) en THF (15 mL) se añadió por goteo n-butillitio (1.6 M en hexano, 3,0 mL) a - 78°C bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió por goteo una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio seco y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.77 g).

[Paso 2] Preparación de 3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-

4-hidroxipiperidin-1-il]propanoato de etilo

4-[5-(1,3-Dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) obtenido en el Paso 1 se mezcló con THF (2 mL) y ácido clorhídrico 4 M (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agitó adicionalmente a 60°C durante 8 horas. Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se mezcló con acetonitrilo (4 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla agitada se le añadieron DIPEA (0.494 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.146 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (107 mg).

Ejemplo de referencia 19: 4-[6-(1,3-Dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 5-bromo-2-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (1.0 g) en THF (15 mL) se le añadió por goteo un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1 M en THF, 4.8 mL) a -45°C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -45°C y se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.3 g).

Ejemplo de referencia 20: [4-(6-Formilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo

4-[6-(1,3-Dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) se mezcló con THF (1.5 mL) y ácido clorhídrico 4M (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se mezcló con diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla agitada se le añadieron DIPEA (0.30 mL) y acetato de bromoetilo (0.038 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (45 mg).

Ejemplo de referencia 21: 4-[6-(1,3-Dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-

butilo (200 mg) en diclorometano (3 mL) se le añadió DAST (0.0834 mL) por goteo en un baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (120 mg).

Ejemplo de referencia 22: 3-[4-Fluoro-4-(6-formilpiridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de etilo

El compuesto del título (42 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 18, Paso 2, usando 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 23: 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de (3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 5-cloropirazin-2-carbaldehído (350 mg), (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (541 mg), DIPEA (1.28 mL) y THF (4.9 mL) se agitó a 70°C durante 3

horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (755 mg).

[Paso 2] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-Formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

(3R)-4-(5-Formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (816 mg) se disolvió en acetato de etilo (5.3 mL). A la solución agitada se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 5.3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se mezcló con acetonitrilo (5 mL). A la mezcla agitada se le añadieron DIPEA (2.31 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.442 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (676 mg).

Ejemplo de referencia 24: [4-(4-formilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-[4-(1,3-dioxoran-2-

il)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxorano (1.0 g) en THF (15 mL) se le añadió por goteo n-butillitio (1.6 M en hexano, 3,0 mL) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió por goteo 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.5 g).

[Paso 2] Preparación de [4-(4-formilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo

4-[4-(1,3-Dioxoran-2-il)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) obtenido en el Paso 1 se mezcló con 1,4-dioxano (2 mL) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo, 2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se mezcló con diclorometano (2 mL). A la mezcla agitada se le añadieron DIPEA (0.297 mL) y acetato de bromoetilo (0.038 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (72 mg).

Ejemplo de referencia 25: [4-(4-Formilfenoxi) piperidin-1-il]acetato de etilo

A una mezcla de (4-hidroxipiperidin-1-il)acetato de etilo (100 mg), 4-hidroxibenzaldehído (130 mg) y THF (2.67 mL) se le añadieron PPh_3 (210 mg) y DEAD (0.36 mL), y la reacción la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada secuencialmente, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (246 mg).

Ejemplo de referencia 26: 3-[4-(4-Formilfenoxi)piperidin-1-il]propanoato de etilo

A una mezcla agitada de clorhidrato de 4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehído (200 mg) y acetonitrilo (2,1 mL) se le añadieron DIPEA (0.716 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.137 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (158 mg).

Ejemplo de referencia 27: [4-(3-Cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-(3-cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla agitada de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg), 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (171 mg) y THF (5 mL) se le añadió PPh_3 (391 mg) a temperatura ambiente. Se añadió DEAD (0.68 mL) enfriando con hielo y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada secuencialmente, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (105 mg).

[Paso 2] Clorhidrato de 2-cloro-4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehído

A una solución agitada de 4-(3-cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg) obtenida en el Paso 1 en acetato de etilo (1.5 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.231 mL) a

temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se le añadió metanol (0.77 mL) y la mezcla se esterilizó a temperatura ambiente durante 2 horas y más a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Luego se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.231 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó para producir el compuesto del título (85 mg).

[Paso 3] Preparación de [4-(3-cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo

A una mezcla agitada de clorhidrato de 2-cloro-4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehído (85 mg) obtenida en el Paso 2 y acetonitrilo (2 mL) se le añadieron DIPEA (0.27 mL) y acetato de bromoetilo (0.045 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (77 mg).

Ejemplo de referencia 28: 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-Formilfenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla agitada de (1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol (1.0 g), diclorometano (30 mL) y

trietilamina (2,2 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2.1 g) con enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada. ácido cítrico y se secó sobre sulfato de magnesio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para producir el compuesto del título (1.6 g).

[Paso 2] Preparación de (1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 27, Paso 1, usando (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 3] Preparación de 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanoato de etilo

A una mezcla agitada de (1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0.774 g) obtenida en el Paso 2 y metanol (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 2.92

mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura. Después de controlar la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetonitrilo (3 mL). A la solución agitada se le añadió DIPEA (1.05 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.186 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo fue cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.353 g).

Ejemplo de referencia 29: {[(1R,3r,5S)-8-(5-Formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

[Paso 1] Preparación de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (790 mg) en diclorometano (8.7 mL) se le añadió dímero de acetato de rodio (II) (23 mg) y acetato de diazoetilo (1.46 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió acetato de diazoetilo (0.731 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se

extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.08 g).

[Paso 2] Preparación de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

(1R,3r,5S)-3-(2-Etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1.08 g) obtenido en el Paso 1 se mezcló con etanol (5 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 2.6 mL) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se le añadió hexano. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y luego se secó para producir el compuesto del título (0.567 g).

[Paso 3] Preparación de {[(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

Una mezcla de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo (0.281 g) obtenida en el Paso 2, 5-cloropirazin-2-carbaldehído (0.150 g), DIPEA (0.728 mL) y THF (2.1 mL) se agitaron a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura

ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio seco y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.258 g).

Ejemplo de referencia 30: {[(1R,3s,5S)-8-(5-Formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

[Paso 1] Preparación de (1R,3s,5S)-3-[(4-nitrobenzoil)oxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0.790 g) en THF (10 mL) se le añadió ácido 4-nitrobenzoico (0.871 g) y PPh_3 (1,37 g), y además se añadió por goteo DEAD (40% en tolueno, 2.05 mL) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada secuencialmente, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el

compuesto del título (1.05 g).

[Paso 2] Preparación de (1R,3s,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (1R,3s,5S)-3-[(4-nitrobenzoil)oxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1.05 g) obtenida en el Paso 1, THF (6 mL) y agua (2 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0.176 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó sobre un sulfato de magnesio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.660 g).

[Paso 3] Preparación de (1R,3s,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 1, usando (1R,3s,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 4] Preparación de clorhidrato de {[(1R,3s,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 2, usando (1R,3s,5S)-3-

(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 3 en lugar de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 5] Preparación de {[(1R,3s,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 3, usando clorhidrato de {[(1R,3s,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo obtenido en el Paso 4 en su lugar de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo.

Ejemplo de referencia 31: 3-[4-(5-Formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg), etanol (1.17 mL) y acrilato de etilo (0.684 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (650 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de 3-(2,2-

dimetilpiperazin-1-il)propanoato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 2, usando 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 3] Preparación de 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

El compuesto del título (564 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 3, usando diclorhidrato de 3-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)propanoato de etilo obtenido en el Paso 2 en lugar de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo.

Ejemplo de referencia 32: 3-[4-(6-Formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 3-{4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]piperazin-1-il}propanoato de etilo

Una mezcla de 5-bromo-2-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (1 g), 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (1.62 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.199 g), XPhos (0.414 g), carbonato de cesio (4.25 g) y 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó y se agitó a 100°C durante la noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de

etilo. Los insolubles se separaron por filtración usando celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.53 g).

[Paso 2] Preparación de 3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 3-{4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]piperazin-1-il}propanoato de etilo (1.20 g) obtenida en el Paso 1, ácido p-toluensulfónico (1.36 g), acetona (15 mL) y agua (5 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.734 g).

Ejemplo de referencia 33: 3-[(3R)-4-(5-Formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de (3R)-4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-bromo-5-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (100 mg), (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

(95,8 mg), RuPhos (40.6 mg), $Pd(OAc)_2$ (9.76 mg), terc-butóxido de sodio (62.7 mg) y 1,4-dioxano (2.2 mL) se desgasificó y se agitó a 120°C durante 2 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (72.6 mg).

[Paso 2] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

(3R)-4-[5-(1,3-Dioxoran-2-il)piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg) obtenido en el Paso 1 se mezcló con acetona (1 mL) y ácido clorhídrico 4 M (1 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetonitrilo (1 mL). A la solución agitada se le añadieron DIPEA (0.18 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.053 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (42 mg).

Ejemplo de referencia 34: 1-(5-Formilpirazin-2-

il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-cloropirazin-2-carbaldehído (0.49 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (0.54 g), DMSO (10 mL) y bicarbonato de sodio (1.4 g) se agitó a 70°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se enfrió con hielo. La mezcla se diluyó con agua, ácido clorhídrico 2 M (6 mL) y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.79 g).

Ejemplo de referencia 35: 2,2-Difluoro-3-{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-[(3-etoxi-2,2-difluoro-3-oxopropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg), clorhidrato de 3-amino-2,2-difluoropropanoato de etilo (100 mg), diclorometano (3 mL) y ácido acético (0.091 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (224 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y una solución acuosa saturada. Se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (176 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de 2,2-difluoro-3-[(piperidin-4-il)amino]propanoato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 2, usando 4-[(3-etoxi-2,2-difluoro-3-oxopropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 3] Preparación de 2,2-difluoro-3-{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoato de etilo

El compuesto del título (91 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 3, usando diclorhidrato de 2,2-difluoro-3-[(piperidin-4-il)amino]propanoato de etilo obtenido en el Paso 2 en lugar de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

Ejemplo de referencia 36: N-[(3S,4R)-3-Fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo

[Paso 1] Preparación de (3S,4R)-4-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en acetonitrilo (2.86 mL) se le añadieron bromoacetato de etilo (0.253 mL) y DIPEA (0.792 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (588 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]glicinato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 2, usando (3S,4R)-4-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo.

[Paso 3] Preparación de N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo

El compuesto del título (113 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29, Paso 3, usando diclorhidrato de N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]glicinato de etilo obtenido en el Paso 2 en lugar de clorhidrato de {[(1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo.

Ejemplo de referencia 37: N-[(3S,4R)-3-Fluoro-1-(5-

formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilglicinato de etilo

Una mezcla de N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo (84 mg), DMF (1,4 mL), carbonato de potasio (112 mg) y yoduro de metilo (0.025 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más yoduro de metilo (0.025 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (27 mg).

Ejemplo de referencia 38: 3-[4-(3-Fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

[Paso 1] Preparación de 4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en THF (10 mL) se desgasificó. En atmósfera de argón, a la solución agitada se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1 M en THF, 1.67 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1 M en THF, 0.42 mL) y la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución agitada se le añadió por goteo DMF (0.216 mL) enfriando con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (269 mg).

[Paso 2] Preparación de 3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) obtenida en el Paso 1, acetato de etilo (2 mL) y cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se diluyó con acetonitrilo (3 mL). A la solución agitada se le añadieron DIPEA (0.50 mL) y 3-bromopropanoato de etilo (0.11 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (131 mg).

Ejemplo de referencia 39: [4-(3-Fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo

El compuesto del título (65 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 38, Paso 2, usando bromoacetato de etilo en lugar de 3-bromopropanoato de etilo.

Ejemplo de referencia 40: 3-[4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (0.142 mL), 5-cloropirazin-2-carbaldehído (100 mg), carbonato de potasio (485 mg) y DMSO (3,5 mL) se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (138 mg).

Ejemplo de referencia 41: {[1-(5-Formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo

Una mezcla de 5-cloropirazin-2-carbaldehído (0.55 g), clorhidrato de [(piperidin-4-il) oxi]acetato de etilo (0.92 g), THF (7.7 mL) y DIPEA (2.7 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio húmedo. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.0 g).

Ejemplo de referencia 42: [4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetonitrilo

Una mezcla de 5-cloropirazin-2-carbaldehído (0.10 g), diclorhidrato de (piperazin-1-il)acetonitrilo (0.14 g), acetonitrilo (1.6 mL) y DIPEA (0.39 mL) se agitó a 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (91 mg).

Ejemplo de referencia 43: 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2'-etoxi-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (32 mg), ditionito de sodio (51 mg) y DMF

(1 mL) se agitó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (75 mg).

Ejemplo de referencia 44: 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (31 mg), ditionito de sodio (48 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (75 mg).

Ejemplo de referencia 45: 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5’-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-

(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (30 mg), ditionito de sodio (23 mg) y DMF (0.72 mL) se agitó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (76 mg).

Ejemplo de referencia 46: {[1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo

Una mezcla de 2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (115 mg), {[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo (79 mg), ditionito de sodio (112 mg) y DMF (2.6 mL) se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo-hexano. La capa orgánica se lavó con salmuera y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (142 mg).

Ejemplo de referencia 47: 3-[4-(5-{5-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 2'-fluoro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (30 mg), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (21 mg), ditionito de sodio (30 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio húmedo y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (17 mg).

Ejemplo de referencia 48: 3-[4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-etil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1.12 g), 3-

[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (0.742 g), ditionito de sodio (1,05 g) y DMF (24 mL) se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se le añadió ditionito de sodio (1.05 g) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.24 g).

Ejemplo de referencia 49: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metilo}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1.8 g), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1.3 g), ditionito de sodio (1.4 g) y DMF (3.9 mL) se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se secó sobre sulfato de sodio húmedo y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.6 g).

Ejemplo de referencia 50: 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metilo}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (38 mg), 3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (29 mg), ditionito de sodio (36 mg) y DMA (0.82 mL) se agitó a 110°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (48 mg).

Ejemplo de referencia 51: 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-({[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2'-etoxi-N^4-{[1-

(metoximetil)ciclopentil]metil}-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (35 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (23 mg), ditionito de sodio (28 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (46 mg).

Ejemplo de referencia 52: [4-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (35,6 mg), [4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo (25,7 mg), ditionito de sodio (34.5 mg) y DMF (0.79 mL) se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (40.7 mg).

Ejemplo de referencia 53: 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (2.30 g), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1.45 g), ditionito de sodio (2.30 g) y DMF (26 mL) se agitó a 110°C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3.06 g).

Ejemplo de referencia 54: 3-[4-Fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (50 mg), 3-[4-fluoro-4-(6-formilpiridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de etilo (41 mg), ditionito de sodio (42 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (38 mg).

Ejemplo de referencia 55: 3-[4-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

6'-Etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (61 mg), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (45 mg), ditionito de sodio (34 mg) y DMF (1.4 mL) se agitaron a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (41 mg).

Ejemplo de referencia 56: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1,5 g), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1.1 g), ditionito de sodio (1.1 g) y DMF (15 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre

sulfato de sodio seco. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.9 g).

Ejemplo de referencia 57: {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo

Una mezcla de 2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), {[(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo (37 mg), ditionito de sodio (48 mg) y DMF (0.5 mL) se agitó a 100°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (85 mg).

Ejemplo de referencia 58: 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 2'-ciclopropil-N^4-{[1-

(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (36 mg), ditionito de sodio (47 mg) y DMF (0.5 mL) se agita a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (76 mg).

Ejemplo de referencia 59: [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazoAcetatode[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (30 mg), [4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo (89 mg), ditionito de sodio (32 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (38 mg).

Ejemplo de referencia 60: 1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (95 mg), 1-(4-formilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (68 mg), metabisulfito de sodio (59 mg) y acetonitrilo (2.4 mL) se agitó a 180°C durante 1.5 horas, usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (150 mg).

Ejemplo de referencia 61: 1-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo de etilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (182 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (95 mg), ditionito de sodio (192 mg) y DMF (4.4 mL) se agitó a 90°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio seco y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (247 mg).

Ejemplo de referencia 181: 8-(4-{7-[{[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]deca-2-eno-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2,3,4-triamina (70 mg), 8-(4-formilfenil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]deca-2-eno-3-carboxilato de etilo (59 mg), ditionito de sodio (77 mg) y DMF (2.1 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (123 mg).

Ejemplo 1: Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

A una solución de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (75 mg) en

etanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0.56 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (62 mg).

Ejemplo 2: Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

A una solución de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (75 mg) en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuso (0.54 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (63 mg).

Ejemplo 3 Ácido 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

A una mezcla de 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (76 mg), etanol (0.54 mL), THF (0.54 mL) y agua (0.18 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (23 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua y luego se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 6M. El precipitado resultante se corrigió mediante filtración para producir el compuesto del título (40 mg).

Ejemplo 4: Ácido {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acético

A una mezcla de {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo (141 mg), THF (0.78 mL), metanol (0.78 mL), y agua (0.78 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (32,8 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó adicionalmente a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se

concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 M con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (133 mg).

Ejemplo 5: Ácido 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla con agitación de 3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (17.6 mg), etanol (0.5 mL), agua (0.25 mL), y THF (0.25 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (5.1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agitó adicionalmente a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 M con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (13.9 mg).

Ejemplo 6: Ácido 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-

(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (1,24 g), THF (8.4 mL), metanol (8.4 mL), y agua (8.4 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0.285 g) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 M (3.4 mL) con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (1.14 g).

Ejemplo 7: Ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

Una mezcla de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-

il]propanoato de etilo (1.6 g), etanol (11 mL) e hidróxido de sodio acuoso 4 M (2.7 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 6M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (1.44 g).

Ejemplo 8: Ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (96.7 mg), THF (0.74 mL), metanol (0.74 mL) y agua (0.74 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (21.8 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 2M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (76.3 mg).

Ejemplo 9 Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-({[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

A una mezcla agitada de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-({[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (45 mg), etanol (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.082 mL) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 6M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (38 mg).

Ejemplo 10 Ácido [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acético

A una mezcla agitada de [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo (39.5 mg) en etanol (1.1 mL) se le añadió hidróxido de

sodio acuoso 2M (0.134 mL) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 2M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (35.6 mg).

Ejemplo 11 Diclorhidrato de ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

[Paso 1] Preparación de ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

Una mezcla de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (285 mg) etanol (8 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1M (2.1 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el solvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para producir

el compuesto del título (245 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

El ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico (245 mg) obtenido en el Paso 1 se diluyó con acetato de etilo (8 mL). A la solución agitada se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.47 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con éter dietílico. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y luego se secaron para producir el compuesto del título (244 mg).

Ejemplo 12: Triclorhidrato de ácido 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoico

Una mezcla de 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de

etilo (37 mg) y ácido clorhídrico 2 M (1 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente. Los insolubles se recogieron por filtración y se secaron para producir el compuesto del título (32 mg).

Ejemplo 13: Diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

[Paso 1] Preparación de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (41 mg), THF (0.38 mL), agua (0.38 mL) y etanol (0.38 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (9.7 mg) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 6M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para producir el compuesto del título (38 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico (36 mg) obtenido en el Paso 1 y acetato de etilo (0.52 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.066 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para producir el compuesto del título (38 mg).

Ejemplo 14: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

[Paso 1] Preparación de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-

ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentilo]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1.82 g), etanol (9 mL) y agua (9 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (3 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 6M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (1.73 g).

[Paso 2] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

A una mezcla agitada de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico (1.20 g) obtenido en el Paso 1 y metanol (30 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 3,32 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter

dietílico (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió hexano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (1.16 g).

Ejemplo 15: {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio

[Paso 1] Preparación de ácido {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acético

A una solución agitada de {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo (85 mg) en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0.53 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2M. Después de

eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano-acetato de etilo (7:3) secuencialmente y se secó para producir el compuesto del título (59 mg).

[Paso 2] Preparación de {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio

A una mezcla agitada de ácido {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acético (58 mg) obtenida en el Paso 1 y metanol (1 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.16 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (56 mg).

Ejemplo 16: 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

[Paso 1] Preparación de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

A una solución agitada de 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (76 mg) en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.50 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 M y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (68 mg).

[Paso 2] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-

il]propanoato de sodio

A una mezcla agitada de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico (68 mg) obtenido en el Paso 1 y metanol (1 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.19 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (63 mg).

Ejemplo 17: [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de sodio

[Paso 1] Preparación de ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acético

A una mezcla agitada de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo (38 mg) en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0.28 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 M y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (32 mg).

[Paso 2] Preparación de ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acético de sodio

A una mezcla agitada de ácido 4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acético (32 mg) obtenido en el Paso 1 y metanol (2 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.098 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (23 mg).

Ejemplo 18: Ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

[Paso 1] Preparación de 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(4-formilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (33 mg), ditionito de sodio (40 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (57 mg).

[Paso 2] Preparación de ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

A una mezcla agitada de 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (58 mg)

obtenida en el Paso 1, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0.11 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Se le añadió etanol (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (52 mg).

Ejemplo 19: Triclorhidrato de ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il] acético

[Paso 1] Preparación de [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (50 mg), 4-(6-formilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo (39 mg), ditionito de sodio (42 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 100°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y

luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (52 mg).

[Paso 2] Preparación de ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acético

A una mezcla agitada de [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo (52 mg) obtenida en el Paso 1, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.095 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (39 mg).

[Paso 3] Preparación de Triclorhidrato de ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il] acético

A una mezcla agitada de ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acético (38 mg) obtenida en el Paso 2 y acetato de etilo (1 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.072 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron para producir el compuesto del título (41 mg).

Ejemplo 20: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

[Paso 1] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (38 mg), ditionito de sodio (39 mg) y DMF (0.5 mL) se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de

reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (75 mg).

[Paso 2] Preparación de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (75 mg) obtenida en el Paso 1, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.127 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (66 mg).

[Paso 3] Preparación de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-

il]propanoato de sodio

A una mezcla agitada de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico (65 mg) obtenida en el Paso 2 y metanol (2 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.184 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (65 mg).

Ejemplo 21: Ácido 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

A una mezcla agitada de 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (131 mg), THF (2,4 mL) y agua (0.82 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.255 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción

se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 6M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (122 mg).

Ejemplo 22: [4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de sodio

[Paso 1] Preparación de [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo

Una mezcla agitada de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), [4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo (33 mg), ditionito de sodio (39 mg) y DMF (0.5 mL) se agitó 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (68 mg).

[Paso 2] Preparación de Ácido [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acético

A una mezcla agitada de [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo (67 mg) obtenida en el Paso 1, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.116 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (59 mg).

[Paso 3] Preparación de [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de sodio

A una mezcla agitada de ácido [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acético (59 mg) obtenida en el Paso 2 y metanol (2 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.169 mL) con agitación

a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recogieron por filtración, se diluyeron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (56 mg).

Ejemplo 23: 5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-{5-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

A una solución agitada de 1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (50 mg) en DMF (1 mL) se le añadieron cloruro de amonio (13.2 mg) y azida de sodio (16 mg) secuencialmente con se agitó con enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (7.4 mg).

Ejemplo 24: 8-(4-{5-[3-Fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (25 mg), 4-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5] decan-8-il)benzaldehído (17 mg), metabisulfito de sodio (16 mg) y acetonitrilo (0.6 mL) se agitó a 180°C durante 1 hora, usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 25: 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida

Una mezcla de 6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (42 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida (30 mg), ditionito de sodio (39 mg) y DMF (0.9 mL) se agitó a 110°C durante 5 hora. La mezcla de reacción se

enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se diluyeron con éter dietílico-hexano (1:1, 2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Los insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (57 mg).

Ejemplo 26: Ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acético

[Paso 1] Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-ona

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (300 mg), 4-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]benzaldehído (228 mg), ditionito de sodio (253 mg) y DMF (3.5 mL) se agitó a 100°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (442 mg).

[Paso 2] Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona y su isómero 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona

A una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-ona (430 mg) obtenida en el Paso 1 en diclorometano (5 mL) se le añadieron DIPEA (0.16 mL) y 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano (0.13 mL) con agitación y enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (484 mg).

[Paso 3] Preparación de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-3-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina y su isómero 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona y su isómero 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona (480 mg) obtenida en el Paso 2, se le añadió carbonato de potasio (410 mg)metanol (4.5 mL) y agua (0.5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio húmedo y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (391 mg).

[Paso 4] Preparación de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acetato de etilo

A una mezcla agitada de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina y su isómero 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (70 mg) obtenida en el Paso 3 y etanol (1 mL) se le añadieron bicarbonato de sodio (11 mg) y bromoacetato de etilo (0.012 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la reacción la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.026 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (58 mg).

[Paso 5] Preparación de ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acético

A una mezcla de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acetato de etilo (55 mg) obtenida en el Paso 4, etanol (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (45 mg).

Ejemplo 27: Diclorhidrato de ácido 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico

[Paso 1] Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo 26, Paso 1, usando 4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzaldehído en lugar de 4-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]benzaldehído.

[Paso 2] Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

il)fenil]piperazin-1-il}etan-1-ona y su isómero 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}etan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo 26, Paso 2, usando 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ona obtenida en el Paso 1 en lugar de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-ona.

[Paso 3] Preparación de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina y su isómero 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

El compuesto del título se obtuvo en el Ejemplo 26, Paso 3, usando 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}etan-1-ona y su isómero, 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}etan-1-ona obtenida el Paso 2 en lugar de 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona y su isómero 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona.

[Paso 4] Preparación de 2-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoato de etilo y su isómero 2-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoato de etilo

A una mezcla agitada de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina y su isómero 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (95 mg) obtenida en el Paso 3 y NMP (1 mL) se le añadieron carbonato de potasio (48 mg) y 2-bromopropionato de etilo (0.035 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (67 mg).

[Paso 5] Preparación de 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo

A una solución agitada de 2-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoato de etilo y su isómero 2-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoato de etilo (65 mg) obtenida en el Paso 4 en diclorometano (0.5 mL) se le añadió TFA (0.5 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (47 mg).

[Paso 6] Preparación de Diclorhidrato de ácido 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla de 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (40 mg) obtenida en el Paso 5, etanol (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (0.15 mL) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir los sólidos. A la mezcla agitada de los sólidos y acetato de etilo (1 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.052 mL) con agitación a temperatura

ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron para producir el compuesto del título (25 mg).

Ejemplo 28: Ácido 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxílico

[Paso 1] Preparación de 4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoato de metilo

Una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina (200 mg), 4-formilbenzoato (84 mg), ditionito de sodio (211 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (193 mg).

[Paso 2] Preparación de Ácido 4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoico

A una mezcla de 4-{5-[3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoato de metilo (193 mg) obtenida en el Paso 1 y etanol (2.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4M (1.7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1 M (1.7 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (182 mg).

[Paso 3] Preparación de 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoico (40 mg) obtenida en el Paso 2 y DMF (1 mL) se le añadieron DIPEA (0.038 mL), HATU (34 mg) y piperidin-4-carboxilato de etilo (0.014 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (25 mg).

[Paso 4] Preparación de ácido 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título (19 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 26, Paso 5, usando 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Paso 3 en lugar del [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acetato de etilo.

Ejemplo 29: Triclorhidrato de ácido {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acético

[Paso 1] Preparación de 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el Ejemplo 26, Paso 1, usando 1-formil-4-acetibenceno en lugar de 4-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]benzaldehído.

[Paso 2] Preparación de {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acetato de etilo

1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etan-1-ona (50 mg) obtenida en el Paso 1, acetato de etilo de 1-piperazina (32 mg), ortotitanato de tetraisopropilo (0.055 mL), ácido acético (0.016 mL) y diclorometano (1 mL) se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 mg) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (38 mg).

[Paso 3] Preparación de triclorhidrato de ácido {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acético

A una mezcla de {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acetato de etilo (36 mg) obtenida en el Paso 2, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4 M (0.065 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y luego se añadió ácido clorhídrico 1M. El precipitado

resultante se recogió mediante filtración para producir los sólidos. A una mezcla agitada de los sólidos y acetato de etilo (1 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.056 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para producir el compuesto del título (28 mg).

Ejemplo 89: Diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

[Paso 1] Preparación de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (49 mg), THF (0.45 mL), agua (0.45 mL) y etanol (0.45 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (11 mg) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 6 M y se

diluyó con agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexano-acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del título (21 mg).

[Paso 2] Preparación de diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico (21 mg) obtenida en el Paso 1 y acetato de etilo (0.3 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.038 mL) con agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (23 mg).

Ejemplo 109: 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

[Paso 1]

Preparación de ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico

A una mezcla agitada de 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{(1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (59 mg), THF (0.85 mL), metanol (0.85 mL) y agua (0.85 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (14 mg) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y fue neutralizado con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se diluyó con agua y luego se secó para producir el compuesto del título (54 mg).

[Paso 2] Preparación de 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

A una mezcla agitada de ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-

il]propanoico (51 mg) obtenida en el Paso 1 y metanol (1.5 mL) se le añadió metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.15 mL) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. Al residuo se le añadió éter dietílico-hexano (1:1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente. Los insolubles se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1) y luego se secaron para producir el compuesto del título (52 mg).

Los compuestos de los ejemplos de referencia y los ejemplos se proporcionan adicionalmente a continuación en las tablas 1 a 109. En las tablas, PREx significa el número de ejemplo de referencia en donde el compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en tal ejemplo de referencia usando un material de partida correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del siguiente ejemplo de referencia con la indicación del número de PREx como 1 se preparó usando el método descrito en el ejemplo de referencia 1. Además, en las tablas, PEx significa el número de ejemplo en donde el compuesto se preparó de acuerdo con el método como se describe en tal Ejemplo usando un material de partida correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del siguiente Ejemplo con la indicación de PEx No. como 1 se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 1. Además, en las tablas, Nombre

químico se refiere al nombre del Ejemplo de referencia (REx) o el Ejemplo (Ej). Además, Datos significa los datos analíticos instrumentales, tal como los datos de espectrometría de masas (valores m/z), los datos de RMN ^{1}H (δ (ppm) de picos), los datos analíticos elementales (composición (%) de C, H y N).

Tabla 1

REx	PREx	Nombre químico	Datos
1	1	clorhidrato de N-{[1-(metoximetil) ciclopentil] metil}etanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.14 (brs,2H), 3.27 (s ,3H), 3.23 (s, 2H), 2.96-2.90 (m ,2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)
2	2	clorhidrato de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil] ciclopentil}-N-metilmetanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.65-3.63 (m, 2H),3.55-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (dd,2H), 2.70 (t,3H), 1.77-1.57 (m, 8H)

3	3	clorhidrato de 1-[1-(butoximetil) ciclopentil]-N-metilmetanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.52-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (s,1H), 2.75 (brs, 3H), 1.81-1.28 (m, 12H), 0.96-0.88 (m, 3H)
4	4	clorhidrato de 1-[1-(etoximetil) ciclopentil]-N-metilmetanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
5	5	clorhidrato de 1-[1-(metoximetil) ciclopentil]-N-metilmetanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)

Tabla 2

REx	PREx	Nombre químico	Datos
6	6	4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] piridin-2-amina	MS (ESI+) m/z: 291.0 (M+H)+

7	7	4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina	MS (ESI+) m/z: 235.9 (M+H)+
8	8	6-cloro-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 303.6 (M+H)+
9	9	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+
10	10	2'-etoxi-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 468.4 (M+H)+
11	11	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 471.7 (M+H)+

Tabla 3

REx	PREx	Nombre químico	Datos
12	12	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.2 (M+H)+
13	13	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
14	14	[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 277.1 (M+H)+
15	15	3-[(3R)-4-(4-formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 305.1 (M+H)+
16	16	{4-[(4-formilfenil)metil]piperazin-1-il}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
17	17	{1-[(4-formilfenil)metil]piperidin-4-il}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 276.1 (M+H)+

18	18	3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
19	19	4-[6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	MS (ESI+) m/z: 351.6 (M+H)+

Tabla 4

REx	PREx	Nombre químico	Datos
20	20	[4-(6-formilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.08 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.70 (dt, 2H), 2.29 (dt, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.30 (t, 2H)
21	21	4-[6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]-4-	MS (ESI+) m/z: 353.3 (M+H)+

		fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	
22	22	3-[4-fluoro-4-(6-formilpiridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 309.1 (M+H)+
23	23	3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
24	24	[4-(4-formilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 292.1 (M+H)+

Tabla 5

REx	PREx	Nombre químico	Datos
25	25	[4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 292.3 (M+H)+
26	26	3-[4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 306.2 (M+H)+
27	27	[4-(3-cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 326.1 (M+H)+

28	28	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 332.2 (M+H)+
29	29	{[(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 320.1 (M+H)+
30	30	{[(1R,3s,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 320.6 (M+H)+
31	31	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 321.6 (M+H)+

Tabla 6

REx	PREx	Nombre químico	Datos
32	32	3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 292.5 (M+H)+
33	33	3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-	MS (ESI+) m/z: 306.3 (M+H)+

		il]propanoato de etilo	
34	34	1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo	MS (ESI+) m/z: 264.2 (M+H)+
35	35	2,2-difuloro-3-{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
36	36	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 311.2 (M+H)+
37	37	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilglicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 325.6 (M+H)+
38	38	3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 310.1 (M+H)+

Tabla 7

REx	PREx	Nombre químico	Datos
39	38	[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 296.1 (M+H)+
40	40	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 293.5 (M+H)+
41	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 294.1 (M+H)+
42	42	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetonitrilo	MS (ESI+) m/z: 232.5 (M+H)+
43	43	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+

44	44	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 697.9 (M+H)+

Tabla 8

REx	PREx	Nombre químico	Datos
45	45	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 708.0 (M+H)+
46	46	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 724.4 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	
47	47	3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 700.4 (M+H)+
48	48	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 736.6 (M+H)+

Tabla 9

REx	PREx	Nombre químico	Datos
49	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 750.8 (M+H)+
50	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 780.5 (M+H)+

51	51	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-({[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 683.7 (M+H)+
52	52	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 740.2 (M+H)+

Tabla 10

REx	PREx	Nombre químico	Datos
53	53	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
54	54	3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 701.3 (M+H)+
55	55	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-	MS (ESI+) m/z: 712.5 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	
56	56	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+

Tabla 11

REx	PREx	Nombre químico	Datos
57	57	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-	MS (ESI+) m/z: 754.0 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	
58	58	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+
59	59	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 684.6 (M+H)+

60	60	1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+

Tabla 12

REx	PREx	Nombre químico	Datos
61	61	1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	MS (ESI+) m/z: 609.9 (M+H)+
62	5	clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)ciclohexil]-N-metilmetanamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.16(brs,2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H),

			2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
63	8	6-cloro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 315.5 (M+H)+
64	8	6-cloro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
65	8	6-cloro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.5 (M+H)+
66	8	6-cloro-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.2 (M+H)+

Tabla 13

REx	PREx	Nombre químico	Datos
67	8	6-cloro-N^4-etil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
68	8	6-cloro-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-etil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 357.2 (M+H)+
69	8	6-cloro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 315.4 (M+H)+
70	9	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-3-nitro-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
71	9	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 443.6 (M+H)+

72	9	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 431.7 (M+H)+
73	9	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 443.1 (M+H)+

Tabla 14

REx	PREx	Nombre químico	Datos
74	9	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 457.7 (M+H)+
75	9	6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-	MS (ESI+) m/z: 507.7 (M+H)+

		nitropiridin-2,4-diamina	
76	9	6-[3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 483.8 (M+H)+
77	9	6-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 479.3 (M+H)+
78	9	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 426.4 (M+H)+
79	9	2'-fluoro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-	MS (ESI+) m/z: 444.6 (M+H)+

		bipiridin]-4,6-diamina	

Tabla 15

REx	PREx	Nombre químico	Datos
80	9	2'-fluoro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.2 (M+H)+
81	9	6-amino-4-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-6'-carbonitrilo	MS (ESI+) m/z: 465.3 (M+H)+
82	9	6'-etoxi-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.6 (M+H)+

83	9	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+
84	9	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 484.1 (M+H)+
85	9	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
86	9	2'-etoxi-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.7 (M+H)+

Tabla 16

REx	PREx	Nombre químico	Datos
87	9	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+
88	9	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 484.7 (M+H)+
89	9	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
90	9	6'-ciclopropil-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+

91	9	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS(ESI+)m/z; 466.7 (M+H)+
92	9	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+

Tabla 17

REx	PREx	Nombre químico	Datos
93	9	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.3 (M+H)+
94	9	6'-ciclopropil-N^4-etil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+

95	9	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.17 (brs, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H)
96	9	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.2 (M+H)+

Tabla 18

REx	PREx	Nombre químico	Datos
97	9	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.2 (M+H)+
98	9	N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-5',6'-bis(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 508.2 (M+H)+
99	9	2'-ciclopropil-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+
100	9	2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 466.7 (M+H)+

101	9	2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+
102	9	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-6-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 455.6 (M+H)+
103	9	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5-nitro-6'-propil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

Tabla 19

REx	PREx	Nombre químico	Datos
104	9	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-	MS (ESI+) m/z: 470.6 (M+H)+

		bipiridin]-4,6-diamina	
105	12	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 395.7 (M+H)+
106	11	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 401.7 (M+H)+
107	13	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 413.6 (M+H)+
108	11	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 427.3 (M+H)+

109	11	6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 441.4 (M+H)+
110	11	N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 441.7 (M+H)+

Tabla 20

REx	PREx	Nombre químico	Datos
111	11	N^4-{[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 469.5 (M+H)+
112	12	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 401.2 (M+H)+

113	12	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 413.7 (M+H)+
114	12	6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 427.7 (M+H)+
115	12	6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 477.7 (M+H)+
116	12	6-[3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 453.3 (M+H)+

117	12	6-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 449.7 (M+H)+

Tabla 21

REx	PREx	Nombre químico	Datos
118	12	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 396.6 (M+H)+
119	12	2'-fluoro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 414.2 (M+H)+
120	12	2'-fluoro-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.2 (M+H)+

121	12	5,6-diamino-4-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-6'-carbonitrilo	MS (ESI+) m/z: 435.3 (M+H)+
122	13	6'-etoxi-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.7 (M+H)+
123	13	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+
124	13	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+

Tabla 22

REx	PREx	Nombre químico	Datos
125	12	6'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q,2H), 4.23 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.46-1.24 (m, 13H)
126	13	2'-etoxi-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.4 (M+H)+
127	13	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 454.4 (M+H)+

128	12	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

Tabla 23

REx	PREx	Nombre químico	Datos
129	12	6'-ciclopropil-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 424.3 (M+H)+
130	12	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 436.3 (M+H)+
131	13	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+

132	13	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.5 (M+H)+
133	12	6'-ciclopropil-N^4-etil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.7 (M+H)+
134	10	6'-ciclopropil-N^4-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-etil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 478.6 (M+H)+
135	12	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 436.6 (M+H)+

Tabla 24

REx	PREx	Nombre químico	Datos
136	12	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.3 (M+H)+
137	12	5'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
138	12	N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-5',6'-bis(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 478.2 (M+H)+
139	12	2'-ciclopropil-N^4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 424.7 (M+H)+
140	12	2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-	MS (ESI+) m/z: 436.7 (M+H)+

		(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	
141	13	2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+
142	10	2'-ciclopropil-N^4-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N^4-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.8 (M+H)+

Tabla 25

REx	PREx	Nombre químico	Datos
143	13	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-6-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-N^4-metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
144	13	N^4-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N^4-metil-6'-propil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 438.7 (M+H)+
145	13	2'-etoxi-N^4-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+
146	14	3-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
147	40	8-(4-formilfenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]deca2-en-3-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 317.1 (M+H)+

148	34	4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)benzaldehído	MS (ESI+) m/z: 259.1 (M+H)+
149	40	N-[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]-N-metilglicinato de metilo	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+

Tabla 26

REx	PREx	Nombre químico	Datos
150	40	N-[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]glicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 291.6 (M+H)+
151	40	{[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 278.2 (M+H)+
152	40	1-(3-fluoro-4-formilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 280.6 (M+H)+
153	40	1-(4-formil-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 276.5 (M+H)+
154	27	[4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+

155	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 280.1 (M+H)+
156	41	3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 337.2 (M+H)+
157	40	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 279.3 (M+H)+
158	40	4-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 282.1 (M+H)+
159	40	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+
160	40	[4-(5-formilpirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+

Tabla 27

REx	PREx	Nombre químico	Datos
161	41	3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
162	42	1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	MS (ESI+) m/z: 217.4 (M+H)+
163	40	4-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de metilo	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+
164	40	N-[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
165	23	3-[(3S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
166	41	N-{2-[4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]etil}metansulfonamida	MS (ESI+) m/z: 314.6 (M+H)+
167	41	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.2 (M+H)+
168	42	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-	MS (ESI+) m/z: 246.5 (M+H)+

		il]propanonitrilo	
169	23	[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
170	31	3-[(2R,6S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 321.7 (M+H)+

Tabla 28

REx	PREx	Nombre químico	Datos
171	41	3-[(2R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 307.8 (M+H)+
172	41	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-sufonil]acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
173	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 322.1 (M+H)+
174	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 308.6 (M+H)+

175	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+
176	34	1-(5-formilpirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida	MS (ESI+) m/z: 313.1 (M+H)+
177	32	[4-(6-formilpiridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 292.6 (M+H)+
178	38	3-[(3R)-4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 324.6 (M+H)+
179	41	1-(5-formilpirazin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo	MS (ESI+) m/z: 266.4 (M+H)+

Tabla 29

REx	PREx	Nombre químico	Datos
180	49	4-hidroxi-1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-	MS (ESI+) m/z: 640.9 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo	
181	181	8-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 691.4 (M+H)+
182	45	1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 668.7 (M+H)+

183	46	8-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 692.4 (M+H)+

Tabla 30

REx	PREx	Nombre químico	Datos
184	181	1-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	MS (ESI+) m/z: 608.3 (M+H)+
185	45	{4-[(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+

		il}fenil)metil]piperazin-1-il}acetato de etilo	
186	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
187	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+

Tabla 31

REx	PREx	Nombre químico	Datos
188	181	4-fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 674.8 (M+H)+
189	45	[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
190	181	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+

		il}fenil)piperidin-4-il]-N-metilglicinato de metilo	
191	181	[4-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 652.8 (M+H)+

Tabla 32

REx	PREx	Nombre químico	Datos
192	46	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 883.9 (M+H)+

193	45	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 684.3 (M+H)+
194	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H)+
195	181	3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 686.3 (M+H)+

Tabla 33

REx	PREx	Nombre químico	Datos
196	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
197	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+

198	181	4-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de metilo	MS (ESI+) m/z: 685.6 (M+H)+
199	181	N-[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
200	181	{[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 670.9 (M+H)+

Tabla 34

REx	PREx	Nombre químico	Datos
201	181	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
202	181	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]glicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
203	181	[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 684.5 (M+H)+

		il}piridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	
204	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+
205	181	[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

Tabla 35

REx	PREx	Nombre químico	Datos
206	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
207	45	3-[4-(5-{7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 713.5 (M+H)+
208	45	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)(metil)amino]-	MS (ESI+) m/z: 743.5 (M+H)+

		1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	
209	181	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 709.4 (M+H)+

Tabla 36

REx	PREx	Nombre químico	Datos
210	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+

211	49	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
212	181	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 665.9 (M+H)+
213	181	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+

Tabla 37

REx	PREx	Nombre químico	Datos
214	181	1-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 719.9 (M+H)+
215	43	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 696.0 (M+H)+
216	43	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+

		il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	
217	43	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+
218	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+

Tabla 38

REx	PREx	Nombre químico	Datos
219	43	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato etilo	MS (ESI+) m/z: 679.9 (M+H)+
220	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+
221	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+

		il)piperidin-4-carboxilato de etilo	
222	43	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
223	43	1-(5-{5-[3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+

Tabla 39

REx	PREx	Nombre químico	Datos
224	46	1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+
225	43	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
226	43	1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	
227	43	1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+

Tabla 40

REx	PREx	Nombre químico	Datos
228	43	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H)+

229	43	1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
230	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
231	43	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 705.9 (M+H)+

Tabla 41

REx	PREx	Nombre químico	Datos
232	45	1-(4-{7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 709.6 (M+H)+
233	45	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(etil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
234	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.8 (M+H)+

235	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+

Tabla 42

REx	PREx	Nombre químico	Datos
236	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 780.8 (M+H)+

237	49	1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[6-propil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
238	45	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
239	45	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+

Tabla 43

REx	PREx	Nombre químico	Datos
240	49	3-[4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.4 (M+H)+
241	181	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+
242	181	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+

243	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

Tabla 44

REx	PREx	Nombre químico	Datos
244	181	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
245	45	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 713.4 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	
246	49	3-[4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z; 750.9 (M+H)+
247	49	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z; 723.0 (M+H)+

Tabla 45

REx	PREx	Nombre químico	Datos
248	46	3-[4-(4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 697.4 (M+H)+
249	49	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)ｱﾐﾝ]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 700.9 (M+H)+
250	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+

251	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

Tabla 46

REx	PREx	Nombre químico	Datos
252	181	3-[4-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 721.0 (M+H)+
253	181	3-[4-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 749.0 (M+H)+

254	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
255	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+

Tabla 47

REx	PREx	Nombre químico	Datos
256	181	[1-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 737.9 (M+H)+
257	46	3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
258	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-	MS (ESI+) m/z: 688.0 (M+H)+

		il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
259	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{(1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

Tabla 48

REx	PREx	Nombre químico	Datos
260	46	{[1-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 686.9 (M+H)+

	261	181	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+
	262	48	2,2-difuloro-3-{[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+
	263	181	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]glicinato de etilo	

Tabla 49

REx	PREx	Nombre químico	Datos
264	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
265	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 726.4 (M+H)+

266	46	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
267	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+

Tabla 50

REx	PREx	Nombre químico	Datos
268	43	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]-N-metilglicinato de etilo	MS (ESI+) m/z: 755.0 (M+H)+
269	45	3-[4-(5-{7-[{[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 742.0 (M+H)+

270	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 729.0 (M+H)+
271	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 778.0 (M+H)+

Tabla 51

REx	PREx	Nombre químico	Datos
272	43	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+
273	43	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+

274	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
275	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 710.0 (M+H)+

Tabla 52

REx	PREx	Nombre químico	Datos
276	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
277	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
278	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

279	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

Tabla 53

REx	PREx	Nombre químico	Datos
280	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
281	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
282	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
283	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

Tabla 54

REx	PREx	Nombre químico	Datos
284	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
285	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+

286	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 739.7 (M+H)+
287	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 749.4 (M+H)+

Tabla 55

REx	PREx	Nombre químico	Datos
288	45	[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetato de metilo	MS (ESI+) m/z: 758.4 (M+H)+
289	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+
290	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-	MS (ESI+) m/z: 674.0 (M+H)+

		b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	
291	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

Tabla 56

REx	PREx	Nombre químico	Datos
292	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+

		metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	
293	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
294	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 755.1 (M+H)+

295	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 752.0 (M+H)+

Tabla 57

REx	PREx	Nombre químico	Datos
296	45	1-(4-{5-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 676.4 (M+H)+

297	46	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
298	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
299	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	

Tabla 58

REx	PREx	Nombre químico	Datos
300	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+
301	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 764.0 (M+H)+

302	43	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 728.0 (M+H)+
303	43	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 706.0 (M+H)+

Tabla 59

REx	PREx	Nombre químico	Datos
304	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
305	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+

306	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
307	46	1-(5-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 692.9 (M+H)+

Tabla 60

REx	PREx	Nombre químico	Datos
308	46	1-(4-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+
309	43	{[1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
310	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+

		imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
311	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 763.9 (M+H)+

Tabla 61

REx	PREx	Nombre químico	Datos
312	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
313	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+
314	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 736.3 (M+H)+

315	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 740.9 (M+H)+

Tabla 62

REx	PREx	Nombre químico	Datos
316	43	3-[4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 754.9 (M+H)+
317	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+

		il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	
318	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 765.9 (M+H)+
319	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-(etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+

Tabla 63

REx	PREx	Nombre químico	Datos
320	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 753.5 (M+H)+
321	43	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+

322	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 739.8 (M+H)+
323	43	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 729.8 (M+H)+

Tabla 64

REx	PREx	Nombre químico	Datos
324	43	[4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
325	43	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
326	43	3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 698.6 (M+H)+

		il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoato de etilo	
327	43	[4-(3-cloro-4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z: 755.5 (M+H)+

Tabla 65

REx	PREx	Nombre químico	Datos
328	43	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 735.5 (M+H)+

329	43	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z: 761.5 (M+H)+
330	61	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]acetonitrilo	MS (ESI+) m/z: 624.9 (M+H)+
331	61	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-	MS (ESI+) m/z: 638.9 (M+H)+

		il}pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanonitrilo	

Tabla 66

Ej	PEx	Nombre químico
1	1	ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
2	2	ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
3	3	ácido 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

4	4	ácido {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acético
5	5	ácido 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
6	6	ácido 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
7	7	ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

Tabla 67

Ej	PEx	Nombre químico
8	8	ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico
9	9	ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-({[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
10	10	ácido [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acético
11	11	diclorhidrato de ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
12	12	triclorhidrato de ácido 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

		(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoico
13	13	diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

Tabla 68

Ej	PEx	Nombre químico
14	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
15	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio

16	16	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
17	17	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de sodio
18	18	ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
19	19	triclorhidrato de ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acético

Tabla 69

Ej	PEx	Nombre químico
20	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato
21	21	ácido 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
22	22	[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de sodio
23	23	5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}-N-metil-2-{5-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina
24	24	8-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]

		metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona
25	25	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida
26	26	ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acético

Tabla 70

Ej	PEx	Nombre químico
27	27	diclorhidrato de ácido 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico
28	28	ácido 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

		il}benzoil)piperidin-4-carboxílico
29	29	triclorhidrato de ácido {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acético
30	9	ácido 4-hidroxi-1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
31	7	ácido 8-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico
32	4	ácido 1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

33	7	ácido 8-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxílico

Tabla 71

Ej	PEx	Nombre químico
34	1	ácido 1-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)pirrolidin-3-carboxílico
35	9	ácido {4-[(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperazin-1-il}acético
36	10	ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
37	10	ácido [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-

		(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]acético
38	10	ácido 4-fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
39	9	ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]acético
40	10	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]-N-metilglicina

Tabla 72

Ej	PEx	Nombre químico
41	8	ácido [4-(4-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acético
42	1	ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
43	21	ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acético
44	7	ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoico
45	7	ácido 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-

		1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
46	10	ácido [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acético
47	10	ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico

Tabla 73

Ej	PEx	Nombre químico
48	10	ácido 4-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoico
49	10	N-[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-

		1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]glicina
50	10	ácido {[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]oxi}acético
51	10	ácido {[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acético
52	10	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]glicina
53	10	ácido [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acético

54	10	ácido [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acético

Tabla 74

Ej	PEx	Nombre químico
55	10	ácido [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acético
56	10	ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico
57	9	ácido 3-[4-(5-{7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-

		b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
58	9	ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
59	10	ácido {[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acético
60	10	ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico
61	1	ácido 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-

		carboxílico

Tabla 75

Ej	PEx	Nombre químico
62	10	ácido 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
63	10	ácido 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
64	10	ácido 1-(4-{5-[5,6-Bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
65	1	ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

66	1	ácido 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
67	1	ácido 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
68	4	ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico

Tabla 76

Ej	PEx	Nombre químico
69	1	ácido 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

70	1	ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
71	1	ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
72	1	ácido 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
73	1	ácido 1-(5-{5-[3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
74	4	ácido 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-

		(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico
75	1	ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico

Tabla 77

Ej	PEx	Nombre químico
76	1	ácido 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
77	1	ácido 1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
78	1	ácido 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
79	1	ácido 1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-

		carboxílico
80	1	ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
81	10	ácido 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
82	7	ácido 1-(4-{7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

Tabla 78

Ej	PEx	Nombre químico
83	7	ácido 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(etil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
84	4	ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico
85	10	ácido 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-4-carboxílico
86	8	ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-

		(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico
87	1	ácido 1-(5-{7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-5-[6-propil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
88	11	triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
89	89	diclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

Tabla 79

Ej	PEx	Nombre químico
90	89	triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
91	15	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
92	17	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de sodio
93	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

94	17	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
95	14	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
96	14	3-[4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 80

Ej	PEx	Nombre químico
97	14	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
98	89	diclorhidrato de ácido 3-[4-(4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico
99	15	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
100	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

101	17	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de sodio
102	17	3-[4-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de sodio
103	17	3-[4-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 81

Ej	PEx	Nombre químico
104	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

105	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
106	17	[1-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
107	15	3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoato de sodio
108	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
109	109	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]

		metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 82

Ej	PEx	Nombre químico
110	15	{[1-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
111	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
112	17	2,2-difuloro-3-{[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoato de sodio

113	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]amino}acetato de sodio
114	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoato de sodio
115	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 83

Ej	PEx	Nombre químico
116	15	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio

117	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
118	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il](metil)amino}acetato de sodio
119	109	3-[4-(5-{7-[{[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
120	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

121	17	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 84

Ej	PEx	Nombre químico
122	17	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
123	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
124	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
125	17	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-

		il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
126	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
127	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 85

Ej	PEx	Nombre químico
128	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
129	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

130	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
131	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
132	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
133	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 86

Ej	PEx	Nombre químico
134	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
135	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
136	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio
137	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

		b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio
138	109	[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetato de sodio
139	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio

Tabla 87

Ej	PEx	Nombre químico
140	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
141	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
142	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
143	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-

		metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
144	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
145	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetato de sodio

Tabla 88

Ej	PEx	Nombre químico
146	109	1-(4-{5-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de sodio
147	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
148	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
149	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio

150	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
151	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio

Tabla 89

Ej	PEx	Nombre químico
152	15	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
153	15	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de sodio

154	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
155	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
156	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
157	15	1-(5-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de sodio

Tabla 90

Ej	PEx	Nombre químico
158	15	1-(4-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de sodio
159	15	{[1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de sodio
160	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
161	15	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

		b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio
162	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
163	109	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 91

Ej	PEx	Nombre químico
164	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio

165	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
166	15	3-[4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
167	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
168	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetato de sodio

169	17	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-(etil{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 92

Ej	PEx	Nombre químico
170	17	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetato de sodio
171	10	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico
172	17	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-

		il]sulfanil}acetato de sodio
173	17	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetato de sodio
174	17	[4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de sodio
175	17	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de sodio
176	17	3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 93

Ej	PEx	Nombre químico
177	17	[4-(3-cloro-4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de sodio
178	17	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoato de sodio
179	17	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanoato de sodio
180	18	ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acético

181	18	ácido 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
182	18	ácido 1-(4-{5-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
183	18	ácido 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico

Tabla 94

Ej	PEx	Nombre químico
184	18	ácido 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
185	18	ácido 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-

		2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxílico
186	19	diclorhidrato de ácido {1-[(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperidin-4-il}acético
187	19	triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]propanoico
188	19	triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico
189	19	triclorhidrato de ácido 3-[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-

		b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]propanoico
190	19	triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico

Tabla 95

Ej	PEx	Nombre químico
191	19	diclorhidrato de ácido 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico
192	19	diclorhidrato de ácido 3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico
193	19	diclorhidrato de ácido 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil]

		metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoico
194	20	3-[4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
195	20	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio
196	20	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
197	20	3-[(3S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Tabla 96

Ej	PEx	Nombre químico
198	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
199	20	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
200	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
201	20	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio

202	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio
203	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(etoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de sodio

Tabla 97

Ej	PEx	Nombre químico
204	20	1-(4-{5-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de sodio
205	20	1-(4-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilato de sodio

206	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
207	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclohexil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
208	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio
209	23	5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}-N-metil-2-(5-{4-[(1H-tetrazol-5-il)metil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

Tabla 98

Ej	PEx	Nombre químico
210	23	5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}-N-metil-2-(5-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina
211	24	N-{2-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[{[1-(metoximetil)ciclopentil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil}metansulfonamida
212	26	ácido 3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]propanoico
213	28	ácido [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[{[1-(metoximetil)ciclobutil] metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperazin-1-il]acético

Tabla 99

Ej	Datos
1	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H)+
2	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
3	MS (ESI+) m/z: 679.4 (M+H)+
4	MS (ESI+) m/z: 695.9 (M+H)+
5	MS (ESI+) m/z: 698.5 (M+H)+
6	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
7	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
8	MS (ESI+) m/z: 752.8 (M+H)+
9	MS (ESI+) m/z: 655.7 (M+H)+
10	MS (ESI+) m/z: 712.1 (M+H)+
11	MS (ESI+) m/z: 655.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{32}H_{39}C_{12}F_3N_8O_4$ + $0.8H_2O$ Calculado (%) C: 51.80 H: 5.52 N: 15.10 Encontrado (%) C: 51.83 H: 5.50 N:14.90
12	MS (ESI+) m/z: 673.3 (M+H)+
13	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{33}H_{42}Cl_2F_3N_9O_4$ + $2.1H_2O$ Calculado (%) C: 49.90 H: 5.86 N: 15.87 Encontrado (%) C: 49.79 H: 6.06 N: 15.49

14	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3$ + $3H_2O$ Calculado (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80 Encontrado (%) C: 55.92 H: 6.82 N: 15.53
15	MS (ESI+) m/z: 726.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{42}F_3N_8NaO_5$ + $4H_2O$ Calculado (%) C: 52.81 H: 6.16 N:13.69 Encontrado (%) C: 52.93 H: 5.76 N: 13.70
16	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3$ + $3H_2O$ Calculado (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80 Encontrado (%) C: 55.33 H: 6.29 N: 15.65

Tabla 100

Ej	Datos
17	MS (ESI+) m/z: 656.7 (M+H)+
18	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H)+
19	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{33}H_{36}F_4N_6O_4$•3HCl + $1.2H_2O$ Calculado (%) C: 50.32 H: 5.30 N: 10.67

	Encontrado (%) C: 50.37 H: 5.49 N: 10.56
20	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3$ + 3.9H_2O Calculado (%) C: 54.05 H: 6.40 N: 15.76 Encontrado (%) C: 53.95 H: 6.15 N: 15.54
21	MS (ESI+) m/z: 614.8 (M+H)+
22	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{35}H_{39}F_4N_8NaO_3$ + 3.8H_2O Calculado (%) C: 53.40 H: 5.97 N: 14.24 Encontrado (%) C: 53.14 H: 5.66 N: 14.09
23	MS (ESI+) m/z: 652.7 (M+H)+
24	MS (ESI+) m/z: 651.3 (M+H)+
25	MS (ESI+) m/z: 756.7 (M+H)+
26	MS (ESI+) m/z: 640.3 (M+H)+
27	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
28	MS (ESI+) m/z: 654.7 (M+H)+
29	MS (ESI+) m/z: 669.4 (M+H)+
30	MS (ESI+) m/z: 626.3 (M+H)+
31	MS (ESI+) m/z: 663.3 (M+H)+
32	MS (ESI+) m/z: 640.8 (M+H)+
33	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+

34	MS (ESI+) m/z: 594.5 (M+H)+
35	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
36	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+
37	MS (ESI+) m/z: 643.8 (M+H)+
38	MS (ESI+) m/z: 646.7 (M+H)+

Tabla 101

Ej	Datos
39	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+
40	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
41	MS (ESI+) m/z: 624.8 (M+H)+
42	MS (ESI+) m/z: 655.8 (M+H)+
43	MS (ESI+) m/z: 656.3 (M+H)+
44	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
45	MS (ESI+) m/z: 684.8 (M+H)+
46	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
47	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H)+
48	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
49	MS (ESI+) m/z: 657.8 (M+H)+
50	MS (ESI+) m/z: 656.4 (M+H)+
51	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
52	MS (ESI+) m/z: 655.4 (M+H)+
53	MS (ESI+) m/z: 656.9 (M+H)+
54	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+

55	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
56	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+
57	MS (ESI+) m/z: 685.4 (M+H)+
58	MS (ESI+) m/z: 715.5 (M+H)+
59	MS (ESI+) m/z: 695.4 (M+H)+
60	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
61	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
62	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
63	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
64	MS (ESI+) m/z: 691.9 (M+H)+
65	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
66	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+
67	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
68	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

Tabla 102

Ej	Datos
69	MS (ESI+) m/z: 651.9 (M+H)+
70	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
71	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H)+
72	MS (ESI+) m/z: 639.9 (M+H)+
73	MS (ESI+) m/z: 668.8 (M+H)+
74	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H)+
75	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+

76	MS (ESI+) m/z: 681.8 (M+H)+
77	MS (ESI+) m/z: 651.8 (M+H)+
78	MS (ESI+) m/z: 665.8 (M+H)+
79	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+
80	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+
81	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
82	MS (ESI+) m/z: 681.6 (M+H)+
83	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H)+
84	MS (ESI+) m/z: 671.8 (M+H)+
85	MS (ESI+) m/z: 667.8 (M+H)+
86	MS (ESI+) m/z: 753.2 (M+H)+
87	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H)+
88	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H)+
89	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{44}Cl_2F_3N_9O_4$ + $3.5H_2O$ Calculado (%) C: 48.98 H: 6.17 N: 15.12 Encontrado (%) C: 48.74 H: 5.86 N: 14.94
90	MS(ESI+)m/z 671.3 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{33}H_{41}Cl_3F_4N_8O_3$ + $0.5H_2O$ Calculado (%) C: 50.23 H: 5.37 N: 14.20 Encontrado (%) C: 49.98 H: 5.72 N: 13.94

Tabla 103

Ej	Datos
91	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_3$ + 3.5H_2O Calculado (%) C: 52.65 H: 6.16 N:16.75 Encontrado (%) C: 52.60 H: 6.18 N:16.54
92	MS (ESI+) m/z: 667.0 (M+H)+
93	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
94	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
95	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
96	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
97	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
98	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{35}H_{42}Cl_2F_4N_6O_3$ + 0.5H_2O Calculado (%) C: 56.00 H: 5.77 N:11.20 Encontrado (%) C: 55.92 H: 5.57 N:11.15
99	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
100	MS (ESI+) m/z: 682.9 (M+H)+
101	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
102	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+
103	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+
104	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+

105	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
106	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
107	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
108	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+
109	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
110	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
111	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
112	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
113	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
114	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+

Tabla 104

Ej	Datos
115	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{41}F_3N_9NaO_4$ + $2.5H_2O$ Calculado (%) C: 53.40 H: 6.06 N:16.48 Encontrado (%) C: 53.34 H: 6.30 N:16.33
116	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{32}H_{38}F_3N_8NaO_5$ + $3.5H_2O$ Calculado (%) C: 50.72 H: 5.99 N: 14.79 Encontrado (%) C: 50.72 H: 5.85 N: 14.65
117	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

118	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
119	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_4N_8NaO_3$ + $4.5H_2O$ Calculado (%) C: 53.00 H: 6.42 N: 13.74 Encontrado (%) C: 52.66 H: 6.27 N: 13.64
120	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+
121	MS (ESI+) m/z: 749.9 (M+H)+
122	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
123	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3$ + $2.8H_2O$ Calculado (%) C: 55.42 H: 6.28 N:16.16 Encontrado (%) C: 55.41 H: 6.59 N:16.17
124	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{32}H_{37}F_4N_8NaO_3$+$5H_2O$ Calculado (%) C: 49.87 H: 6.15 N: 14.54 Encontrado (%) C: 49.52 H: 5.76 N: 14.43
125	MS (ESI+) m/z: 682.0 (M+H)+
126	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
127	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
128	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
129	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
130	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+

Tabla 105

Ej	Datos
131	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
132	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
133	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
134	MS (ESI+) m/z: 672.4 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{32}H_{39}F_3N_9NaO_4$ + 4.5H_2O Calculado (%) C: 49.61 H: 6.25 N:16.27 Encontrado (%) C: 49.52 H: 5.89 N:16.28
135	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
136	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+
137	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+
138	MS (ESI+) m/z: 744.5 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_5S$ + 3H_2O Calculado (%) C: 49.81 H: 5.53 N: 15.38 Encontrado (%) C: 49.66 H: 5.39 N: 15.30
139	MS (ESI+) m/z: 673.0 (M+H)+
140	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+
141	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
142	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
143	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
144	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+

145	MS (ESI+) m/z: 724.0 (M+H)+
146	MS (ESI+) m/z: 648.9 (M+H)+
147	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
148	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
149	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
150	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
151	MS (ESI+) m/z: 736.0 (M+H)+
152	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
153	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
154	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+

Tabla 106

Ej	Datos
155	MS (ESI+) m/z: 712.8 (M+H)+
156	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
157	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+
158	MS (ESI+) m/z: 662.8 (M+H)+
159	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+
160	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
161	MS (ESI+) m/z: 735.8 (M+H)+
162	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
163	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{44}F_3N_8NaO_3$ + 3.4H_2O

	Calculado (%) C: 56.25 H: 6.48 N: 14.18 Encontrado (%) C: 56.10 H: 6.10 N: 13.96
164	MS (ESI+) m/z: 708.8 (M+H)+
165	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+
166	MS (ESI+) m/z: 726.9 (M+H)+
167	MS (ESI+) m/z: 736.8 (M+H)+
168	MS (ESI+) m/z: 737.8 (M+H)+
169	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
170	MS (ESI+) m/z: 725.9 (M+H)+
171	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+
172	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
173	MS (ESI+) m/z: 701.7 (M+H)+
174	MS (ESI+) m/z: 683.6 (M+H)+
175	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
176	MS (ESI+) m/z: 670.5 (M+H)+
177	MS (ESI+) m/z: 727.5 (M+H)+
178	MS (ESI+) m/z: 707.5 (M+H)+
179	MS (ESI+) m/z: 733.5 (M+H)+
180	MS (ESI+) m/z: 641.3 (M+H)+
181	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+

Tabla 107

Ej	Datos
182	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+

183	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+
184	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
185	MS (ESI+) m/z: 641.9 (M+H)+
186	MS (ESI+) m/z: 654.3 (M+H)+
187	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
188	MS (ESI+) m/z: 645.5 (M+H)+
189	MS (ESI+) m/z: 684.9 (M+H)+
190	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
191	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{44}F_3N_7O_3$•2HCl + 2.6H_2O Calculado (%) C: 54.67 H: 6.36 N:12.08 Encontrado (%) C: 54.77 H: 6.47 N:11.96
192	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{46}F_3N_7O_4$•2HCl + 2.7H_2O Calculado (%) C: 53.45 H: 6.47 N:11.79 Encontrado (%) C: 53.48 H: 6.40 N:11.74
193	MS (ESI+) m/z: 707.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{38}H_{46}F_3N_7O_3$•2HCl + 2.5H_2O Calculado (%) C: 55.40 H: 6.49 N:11.90 Encontrado (%) C: 55.34 H: 6.34 N:11.79
194	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+

195	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3$ + 2.3H_2O Calculado (%) C: 54.95 H: 5.91 N:16.96 Encontrado (%) C: 55.29 H: 6.27 N:16.82
196	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{35}H_{41}F_3N_9NaO_3$ + 2.6H_2O Calculado (%) C: 55.13 H: 6.11 N:16.53 Encontrado (%) C: 55.42 H: 6.41 N:16.32

Tabla 108

Ej	Datos
197	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
198	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3$ + 4.1H_2O Calculado (%) C: 53.80 H: 6.42 N: 15.69 Encontrado (%) C: 53.50 H: 6.03 N: 15.47
199	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3$ + 3.6H_2O Calculado (%) C: 53.27 H: 6.08 N:16.45 Encontrado (%) C: 53.08 H: 5.82 N:16.20

200	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3$ + 4.1H_2O Calculado (%) C: 52.65 H: 6.13 N:16.25 Encontrado (%) C: 52.31 H: 5.80 N:16.09
201	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{41}F_4N_8NaO_3$ + 4.2H_2O Calculado (%) C: 53.49 H: 6.16 N: 13.86 Encontrado (%) C: 53.25 H: 5.89 N: 13.70
202	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_4$+5H_2O Calculado (%) C: 49.81 H: 6.21 N: 15.84 Encontrado (%) C: 49.96 H: 5.82 N: 15.92
203	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3$ + 3.6H_2O Calculado (%) C: 54.29 H: 6.12 N: 15.80 Encontrado (%) C: 54.41 H: 6.37 N: 15.86
204	MS (ESI+) m/z: 666.8 (M+H)+
205	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
206	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{39}H_{47}F_3N_7NaO_3$ + 3.7H_2O

	Calculado (%) C:57.94 H: 6.78 N:12.13 Encontrado (%) C:57.95 H: 6.74 N:12.00

Tabla 109

Ej	Datos
207	MS (ESI+) m/z: 724.9 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{45}F_3N_7NaO_3$ + $4H_2O$ Calculado (%) C: 56.70 H: 6.54 N:12.07 Encontrado (%) C: 56.41 H: 6.78 N:12.45
208	MS (ESI+) m/z: 725.8 (M+H)+ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{43}F_4N_8NaO_3$ + $3.5H_2O$ Calculado (%) C: 54.88 H: 6.22 N: 13.84 Encontrado (%) C: 54.80 H: 6.06 N: 13.68
209	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
210	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
211	MS (ESI+) m/z: 743.9 (M+H)+
212	MS (ESI+) m/z: 654.4 (M+H)+
213	MS (ESI+) m/z: 669.3 (M+H)+

A continuación se describen ejemplos de pruebas biológicas de los compuestos de la presente invención.

La actividad farmacológica de cada compuesto se evaluó en las siguientes pruebas. Cada compuesto puede denominarse "compuesto de prueba" en las siguientes

descripciones.

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad de M3 PAM

Células CHO-K1 en las que el gen del receptor muscarínico M3 humano (número de registro de GenBank: NM_000740.2) se transdujo para expresar el receptor M3 de forma estable (en lo sucesivo, también denominadas células que expresan M3R), se subcultivaron en un medio de crecimiento a 37°C, 5% de CO_2. Para el medio de crecimiento, se usó medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa (α-MEM, D8042, Sigma) que contiene una concentración final de suero bovino fetal inactivado al 10% (No. de cat. 172012, Sigma), concentración final de GlutaMAX® 2 mM (No. de cat. 35050. GIBCO), concentración final de 20 U/mL de penicilina y concentración final de 20 µg/mL de estreptomicina (solución mixta de penicilina-estreptomicina, No. de cat. 26253-84, NACALAI TESQUE, INC.) y concentración final de 0.2 mg/mL de G418 (n° de catálogo 16513-26, NACALAI TESQUE, INC.).

El día anterior de la medición de la concentración de Ca^{2+} intracelular, las células que expresan M3R se suspendieron en el medio de cultivo y se sembraron a 40,000 células/pocillo en una placa negra de 96 pocillos con fondo transparente (No. de cat. 215006, Porvair Sciences). Las células que expresan M3R sembradas en la placa de 96 pocillos se cultivaron a 37°C, 5% de CO_2.

La concentración de Ca^{2+} intracelular en células que expresan M3R se midió usando un kit de ensayo de calcio (kit de ensayo de calcio de eliminación de medio Screen Quest® Fluo-8, No. de catálogo 36309, AAT Bioquest) de acuerdo con las instrucciones adjuntas. El día de la medición, se retiró el medio de crecimiento y se añadieron 100 µL/pocillo de amortiguador de carga a la placa de 96 pocillos. Después de cultivar a 37°C, CO_2 al 5% durante 30 minutos, la placa se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos, por lo que las células que expresan M3R se cargaron con indicador de calcio excitado por luz visible (Fluo-8®, AAT Bioquest). Se usó un amortiguador que contenía el indicador de calcio como amortiguador de carga. El amortiguador usado fue la solución salina equilibrada de Hanks (amortiguador HBSS) (pH 7.4) que contenía una concentración final de HEPES 20 mM (No. de catálogo 340-01371, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) y concentración final de probenecid 2.5 mM (165-15472, Wako Pure Chemical Corporation). La solución salina equilibrada de Hanks se preparó mediante una dilución de 10 x HBSS (No. de catálogo 14065-056, GIBCO) con agua ultrapura.

Luego, la placa de 96 pocillos se colocó en el sistema de detección de fluorescencia (FLIPR TETRA®, Molecular Devices) y se midió la intensidad de la fluorescencia, que depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular inducida por un compuesto de prueba. En la medición de la intensidad de la

fluorescencia, la longitud de onda de excitación estaba en el intervalo de 470-495 nm y la longitud de onda de la fluorescencia estaba en el intervalo de 515-575 nm.

Se añadió el compuesto de ensayo en un vehículo o un vehículo solo a una placa de 96 pocillos y se midió la intensidad de la fluorescencia durante 2 minutos. Se usó amortiguador HBSS como vehículo. El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo y se añadió al amortiguador. La concentración final de sulfóxido de dimetilo fue del 2.5%. La concentración final del compuesto de prueba se varió dentro del intervalo de 0-30 µM. Luego, se añadió EC_{20} (concentración efectiva al 20%) de acetilcolina que da como resultado aproximadamente un 20% de actividad máxima, y se midió la intensidad de la fluorescencia durante 1 minuto. La EC20 fue de aproximadamente 10-30 nM.

La intensidad de fluorescencia Lb, en la que se añadió amortiguador HBSS solo en lugar del mismo que contenía un compuesto de prueba y una concentración final de acetilcolina 100 µM, se definió como 100%. La intensidad de fluorescencia La, en la que se añadió amortiguador HBSS solo en lugar del mismo que contenía un compuesto de prueba en presencia de acetilcolina EC_{20}, se definió como 0%. Además, se definió una intensidad de fluorescencia como Lc cuando se añadió un compuesto de prueba. La relación de mejora Gr (unidad: %) de la intensidad de fluorescencia inducida por un

compuesto de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación (1). Basándose en la relación de mejora Gr, se evaluaron las actividades de M3 PAM de los compuestos de prueba.

Gr = 100 × (Lc-La)/(Lb-La) (1)

Basándose en la relación de mejora Gr para cada concentración del compuesto de prueba, se estimó la EC_{50} (concentración efectiva al 50%) de la relación de mejora Gr a partir de la ecuación logística, usando un programa de estadísticas (SASsystem, SAS Institute Japan). Los resultados de las pruebas se muestran en las Tablas 110 a 115. La EC_{50} más baja de la relación de mejora Gr se consideró como la actividad de M3 PAM más alta.

Tabla 110

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
1	2.14	21	3.67
2	2.59	22	1.39
3	3.04	23	5.73
4	0.288	24	7.42
5	2.83	25	3.48
6	1.40	26	0.566
7	0.923	27	1.52

8	4.92	28	9.98
9	3.06	29	3.01
10	4.58	30	2.39
11	2.66	31	1.85
12	2.86	32	6.67
13	0.500	33	5.23
14	2.17	34	9.42
15	0.557	35	1.46
16	2.07	36	1.24
17	4.58	37	0.930
18	5.24	38	0.690
19	4.74	39	1.00
20	2.33	40	1.03

Tabla 111

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
41	4.99	61	3.35
42	0.949	62	4.22
43	1.70	63	3.45
44	2.64	64	3.63
45	8.13	65	2.86
46	4.40	66	3.17
47	2.25	67	2.81

48	4.86	68	1.96
49	1.44	69	2.10
50	1.54	70	1.68
51	0.538	71	1.89
52	1.42	72	1.27
53	2.97	73	6.36
54	5.36	74	5.58
55	0.425	75	7.23
56	1.02	76	8.63
57	1.11	77	4.86
58	2.54	78	2.43
59	0.498	79	4.33
60	0.414	80	4.18

Tabla 112

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
81	4.68	101	2.70
82	9.98	102	0.581
83	7.91	103	0.582
84	4.82	104	0.605
85	7.00	105	0.935
86	1.55	106	0.140
87	4.27	107	0.489

88	2.00	108	1.04
89	0.879	109	1.59
90	2.05	110	0.761
91	0.279	111	1.93
92	0.552	112	6.51
93	0.596	113	0.444
94	0.409	114	1.48
95	0.266	115	2.46
96	0.466	116	0.417
97	0.283	117	2.67
98	1.45	118	0.871
99	0.415	119	2.08
100	0.379	120	0.558

Tabla 113

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
121	1.98	141	2.00
122	0.585	142	3.63
123	0.784	143	0.784
124	2.25	144	1.38
125	0.695	145	3.14
126	1.99	146	4.77
127	4.23	147	0.331

128	1.58	148	0.648
129	2.52	149	0.310
130	1.57	150	1.21
131	1.37	151	6.81
132	1.31	152	1.43
133	1.14	153	4.87
134	0.503	154	2.86
135	0.391	155	0.768
136	1.92	156	0.376
137	1.98	157	2.78
138	0.548	158	9.08
139	0.248	159	1.12
140	1.61	160	4.93

Tabla 114

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
161	1.48	181	2.43
162	2.77	182	1.57
163	3.55	183	1.61
164	4.22	184	2.35
165	1.73	185	2.26
166	1.11	186	9.64
167	2.64	187	4.96

168	4.72	188	3.62
169	5.25	189	1.49
170	2.10	190	0.168
171	6.39	191	0.269
172	4.52	192	0.912
173	3.78	193	0.826
174	3.41	194	0.703
175	0.617	195	0.422
176	3.09	196	0.563
177	1.68	197	1.06
178	1.75	198	0.820
179	0.761	199	0.966
180	0.381	200	0.694

Tabla 115

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))	Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	EC_{50} (nM))
201	5.26	208	9.35
202	1.57	209	4.65
203	1.13	210	2.19
204	9.56	211	3.64
205	9.98	212	0.846
206	2.66	213	4.74
207	4.14		

Como se muestra en las Tablas 110 a 115, se encontró que todos los compuestos de prueba tenían una alta actividad de M3 PAM.

En ausencia de acetilcolina, la adición del compuesto de prueba solo no aumentó la intensidad de la fluorescencia. Esto mostró que los compuestos de prueba no tiene actividad agonista del receptor M3.

Ejemplo de prueba 2: Efecto sobre el aumento de la presión intravesical inducida por la estimulación eléctrica del nervio pélvico en ratas anestesiadas

Para la evaluación del efecto ***in vivo*** sobre la contracción de la vejiga neurogénica, se determinó el efecto de los compuestos de prueba sobre el aumento de la presión intravesical inducida por la estimulación eléctrica del nervio pélvico en ratas de acuerdo con el siguiente método.

Se anestesiaron ratas hembra SD (Japan SLC, Inc.) mediante la administración subcutánea de 1200 mg/kg de uretano (Wako Pure Chemical Corporation) y se hizo una incisión en la línea media del abdomen inferior de las ratas. Una vez que los uréteres fueron ligados y cortados cerca de la vejiga, se insertó una cánula (PE-60. BECTON DICKINSON) para cistometría en la vejiga a través del orificio uretral externo y se fijó con suturas. Después de inyectar solución salina (aproximadamente 200 µL) a través de la cánula insertada en la vejiga, el otro extremo de la cánula se conectó a un

transductor de presión para medir la presión intravesical.

El nervio pélvico cerca de la vejiga urinaria de la rata se separó y diseccionó cuidadosamente bajo observación con estereomicroscopio y se fijó al electrodo para estimulación nerviosa (K2-14015M-PT, BrainScience idea. Co., Ltd.). La cavidad peritoneal de la rata se llenó con parafina líquida (26114-75, NACALAI TESQUE, INC.). Después del período de descanso posoperatorio, se usó un estimulador eléctrico (SEN-7203, NIHON KOHDEN CORPORATION) para estimular el nervio pélvico para inducir el aumento de la presión intravesical. La frecuencia de estimulación fue de 8 Hz, la amplitud del pulso fue de 0.3 ms y el tiempo de estimulación fue de 10 segundos. El voltaje del estimulador eléctrico se ajustó de modo que el aumento de la presión intravesical fuera de aproximadamente el 50-70% de la estimulación con 10 V.

La estimulación electrónica se repitió con un intervalo de 10 minutos. Después de que el aumento de la presión intravesical inducida por estimulación eléctrica se estabilizó tres veces o más, se administró por vía intravenosa un compuesto de prueba (dosis de 0.3 mg/kg), bromuro de distigmina (dosis de 0.03, 0.1 mg/kg) o un vehículo a 1.0 mL/kg. a través del catéter colocado en la vena femoral. Se midió el efecto del compuesto de prueba sobre el aumento de la presión intravesical durante 1 hora. Se usó solución salina como vehículo y el compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido

de dimetilo antes de añadirlo al vehículo. La concentración final de sulfóxido de dimetilo fue del 10%.

Los datos de respuesta (presión intravesical) se registraron en una computadora personal a través del sistema de recolección y análisis de datos (PowerLab®, ADInstruments) y se analizaron usando software de análisis (LabChart®, ADInstruments). Para cada estimulación eléctrica, se calculó el AUC del aumento de la presión intravesical (área bajo la curva de transición de la presión intravesical) y se calculó el cambio porcentual Rc (unidad: %) en comparación con el valor (AUC) antes de la administración del compuesto de prueba. de acuerdo con la siguiente ecuación (2). En la ecuación (2), Ab es AUC antes de administrar un compuesto de prueba y Aa es AUC después de administrar un compuesto de prueba. Además, el efecto máximo observado durante 1 hora después de la administración del compuesto de prueba (cambio porcentual máximo Rc) se definió como el efecto del compuesto de prueba. Cuanto mayor sea el cambio porcentual Rc, mayor será el efecto sobre el aumento de la fuerza de contradicción de la vejiga y el aumento de la presión intravesical. El resultado de la prueba se muestra en la Tabla 116.

$$Rc = 100 \times (Aa-Ab)/Ab \quad (2)$$

Tabla 116

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	Cambio porcentual (%)
1	325.6
2	330.7
3	311.0
4	122.8
6	570.8
7	608.5
8	374.0
10	82.6
11	270.4
14	400.0
15	275.9
16	182.5
20	249.3
37	91.2
38	98.1
42	119.1
68	133.1

Todos los compuestos de prueba mostraron el efecto de mejora en la capacidad de contracción de la vejiga. Mientras que el bromuro de distigmina mostró un aumento de la

capacidad de contracción de la vejiga, se observó un efecto secundario nicotínico (fasciculación) a 0.1 mg/kg.

Además, los compuestos evaluados en esta prueba no indujeron un aumento de la presión intravesical en la condición sin estimulación eléctrica de la rata. Esto confirmó que un compuesto de prueba solo no indujo aumento de la presión intravesical.

A partir de lo anterior, se encontró que los compuestos de prueba en la Tabla 116, cuando se usan solos, no inducen contracción de la vejiga, pero tienen un efecto potenciador de la contracción de la vejiga inducida por la estimulación eléctrica del nervio pélvico.

Como se describió anteriormente, se encontró que los compuestos de prueba tenían actividades M3 PAM ***in vitro***. Además, se encontró que los compuestos de prueba mejoran el aumento de la presión intravesical dependiendo del estímulo nervioso.

Además, aunque el compuesto de prueba solo no tiene actividades agonistas contra el receptor M3, tienen el efecto de mejorar la contracción de la vejiga dependiendo del estímulo nervioso. Esto permite que los compuestos de prueba que tienen actividad M3 PAM mejoren el nivel de señal del receptor M3 en condiciones más fisiológicas, y se espera que sean terapéuticamente prometidos para enfermedades implicadas en el receptor M3. Además, los compuestos de prueba pueden evitar

un efecto secundario colinérgico (crisis colinérgica) que se ha reportado en medicamentos bien conocidos (por ejemplo, bromuro de distigmina) y, por tanto, los compuestos pueden ser agentes terapéuticos con excelente seguridad.

Ejemplo de prueba 3: Efecto en el modelo de estenosis del canal espinal lumbar de rata

Ratas hembra SD de 8 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) fueron anestesiadas con una inyección intraperitoneal de una anestesia mixta de 40 mg/kg de ketamina (ketalar®, DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) y 5 mg/kg de xilazina (selactar®, Bayer Yakuhin, Ltd). Bajo anestesia, se hace una incisión en la espalda de la rata para exponer el quinto y sexto arco lumbar.

Se perfora el quinto arco lumbar para hacer un orificio (aproximadamente 1.5 mm de diámetro) y se inserta un trozo de goma de silicona (KOKUGO Co., Ltd.) en el espacio epidural entre la quinta y sexta vértebra lumbar para comprimir el nervio cauda equina de la rata. La rata sometida a la compresión del nervio cauda equina puede denominarse rata operada en lo sucesivo. A la pieza se le da una forma de 3.5 mm de largo, 5.0 mm de ancho y 0.5 mm de alto. Después de insertar la pieza, se cierra la incisión suturando la incisión. Posteriormente, se administran antibióticos (viccilina para inyección, 100 mg por rata, Meiji Seika Co., Ltd.) por vía sistémica a la rata operada.

Después de dos semanas desde la cirugía, se administró por vía oral a las ratas operadas una cierta cantidad de agua inyectable (en lo sucesivo denominada "agua"). Posteriormente, las ratas operadas se llevan a una jaula de metabolismo (Natsume Seisakusho Co., Ltd) y se determina su micción dentro de las 6 horas posteriores al inicio de la carga de agua. Una hora antes de la carga de agua, el compuesto de ensayo o bromuro de destigmina en metilcelulosa acuosa al 0.5% (vehículo) o un vehículo solo se administra por vía oral a las ratas operadas. La cantidad de orina se determina usando la balanza electrónica (GX-200. A&D Company, Limited), y los datos se registran en una computadora personal a través del sistema de recolección y análisis de datos (PowerLab®, ADInstruments) y se analizan usando el software de análisis (LabChart®, ADInstruments). La jaula de metabolismo tiene 230 mm de ancho, 220 mm de largo y 150 mm de alto.

Se evalúa la cantidad total de orina en 6 horas después de la carga de agua. Además, las ratas operadas se sacan de la jaula de metabolismo 6 horas después del inicio de la carga de agua. La parte inferior del abdomen de las ratas operadas se empuja con el dedo para orinar y medir la orina residual.

Como se describe en el Ejemplo de prueba 1 y el Ejemplo de prueba 2, dado que un compuesto de la presente invención tiene actividad M3 PAM y es eficaz para modelos *in vivo*, puede ser útil como agente preventivo o terapéutico para

vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor y disfunción de evacuación o almacenamiento en la vejiga neurogénica.

Ejemplo de formulación 1

Tableta (oral)

En tableta de 80 mg de Formulación 1:

Compuesto del Ejemplo 1	5.0 mg
Almidón de maíz	46.6 mg
Celulosa cristalina	24.0 mg
Metilcelulosa	4.0 mg
Estearato de magnesio	0.4 mg

De acuerdo con un método convencional, se comprime un polvo mixto de los componentes para formar una tableta oral.

Aplicabilidad Industrial

Dado que un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad M3 PAM, puede ser útil como agente preventivo o terapéutico para trastornos de micción y/o almacenamiento en enfermedades de la vejiga/uretra, glaucoma o diabetes, en las que está implicado el receptor M3.