NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos, métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, usos y métodos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplante, enfermedades que implican la deficiencia del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con angiogénesis anormal mediante la administración de los compuestos de la invención. En especial, los compuestos de la invención pueden inhibir las Cinasas Inducibles Por Sales (cinasas "SIK").

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteína-cinasas pertenecen a una gran familia

de enzimas relacionadas por la estructura que son responsables del control de una gran variedad de procesos de transducción de señales celulares. En especial, han demostrado ser reguladores clave de funciones celulares como que incluyen, por ejemplo, proliferación, metabolismo y apoptosis. En consecuencia, el control deficiente de la fosforilación de proteínas que lleva a señales descontroladas está presente en una variedad de enfermedades que incluyen, por ejemplo, inflamación, alergias, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trastornos del SNC y angiogénesis.

En personas sanas, la inflamación es autolimitada y su resolución está controlada por la liberación de mediadores y citocinas antiinflamatorias, tales como interleucina-10 (IL-10), producidos por células "supresoras" o "reguladoras", que se producen como parte de un bucle de respuestas negativas.

De hecho, en el proceso normal de inflamación del cuerpo, a una respuesta inicial proinflamatoria le sigue una respuesta pro-resolución que detiene la inflamación después de que se resuelve el ataque, lo que lleva a la reducción de las citocinas proinflamatorias tales como TNFα e IL-12, junto con un aumento de los niveles de citocinas antiinflamatorias tales como IL-10 y TGF-β, que dan como resultado la generación de un entorno denominado tolerogénico.

Las Proteína Cinasas activadas por Adenosín Monofosfato (AMPK, por sus siglas en inglés) pertenecen a la

familia de las proteína-cinasas, que incluyen las Cinasas Inducibles Por Sales (SIK), una familia de cinasas de serina/treonina con amplia expresión en el cuerpo, y que participan en especial en la homeostasis de la energía celular. Se han identificado tres isoformas de SIK, llamadas SIK1 (también conocidas como cinasas similares a SNF1LK (SNF1LK) o cinasas similares a Snfl miocárdicas (MSK)), SIK2 (SNF1LK2 o KIAA0781) y SIK3 (KIAA0999) (Katoh *et al.* 2004).

Las SIK tienen varias funciones en distintos tipos de células. Se ha descubierto que fosforilan una variedad de sustratos que incluyen proteínas co-activadoras de la transcripción reguladas por CREB (CRTC, por sus siglas en inglés) y proteínas de histona deacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés) y así regulan la transcripción de una variedad de genes diferentes. Una de las funciones de la señalización CRTC se relaciona con el control del fenotipo de los macrófagos, en especial la polarización de macrófagos por fosforilación de CRTC3 según se mide por la disminución de la secreción de la citocina IL-12 proinflamatoria y el aumento concomitante de la secreción de la citocina IL-10 pro-resolutiva (Clark *et al.* 2012; Ozanne *et al.* 2015).

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

2013).

La regulación de ALK5 por parte de SIK1 (Yu *et al.* 2013) y la identificación del gen *SIK2* como un locus de riesgo para colangitis esclerosante primaria (Liu *et al.* 2013) sugiere una función de las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

Recientemente se ha identificado que SIK2 y SIK3 cumplen una función en la inflamación mediante la secreción de niveles elevados de citocinas antiinflamatorias, en especial interleucina-10 (IL-10) y niveles muy bajos de citocinas proinflamatorias tales como TNFα (Darling *et al.* 2017).

Una función de SIK2 en la diferenciación de las células T auxiliares (Th)1 se ha descrito por la regulación de IFNγ y la señalización de IL-12, lo que sugiere que SIK2 podría ser un objetivo interesante para las enfermedades inflamatorias (Yao *et al.* 2013).

También se demostró recientemente, al igual que PTH, los inhibidores SIK de moléculas pequeñas causan una disminución de la fosforilación y un aumento de la translocación nuclear de HDAC4/5 y CRTC2. El tratamiento con el inhibidor SIK de moléculas pequeñas YKL-05-099 produjo un aumento en la formación de huesos y en la masa ósea de ratones (Wein *et al.* 2016), lo que confirma la importancia de la inhibición de SIK en el tratamiento de enfermedades con recambio óseo.

Más aún, se demostró que la inhibición de SIK2 después de la deprivación de oxígeno-glucosa mejora la supervivencia de la neurona (Sasaki *et al.* 2011) o promueve la melanogénesis en células de melanoma (Kumagai *et al.* 2011). En este contexto, dado que las estrategias terapéuticas son necesarias para modular la respuesta celular al estrés, como durante isquemia y reperfusión posterior de tejido, en la fase crónica de la remodelación cardíaca, en diabetes y en afecciones neurodegenerativas, la activación o degradación rápidas de las proteínas SIK, seguidas de muchos tipos de estrés, las convierte en objetivos interesantes en enfermedades inflamatorias, cardíacas o metabólicas y en trastornos neurodegenerativos. La inhibición de SIK también podría tener aplicación en cosmetología o en enfermedades relacionadas con la pigmentación para inducir melanogénesis.

La regulación de ALK5 por parte de SIK1 (Yu *et al.* 2013) y la identificación del gen *SIK2* como un locus de riesgo para colangitis esclerosante primaria (Liu *et al.* 2013) sugiere una función de las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

Además de la función central en la homeostasis de la energía celular, las proteínas SIK también participan en la regulación del ciclo celular. La expresión más elevada de SIK2 tiene una correlación significativa con la supervivencia menor en pacientes con cánceres de ovario serosos de alto grado

(Ashour Ahmed *et al.* 2010), asimismo, la expresión de SIK3 fue alta en cánceres de ovario, en especial en el subtipo seroso y en etapas avanzados (Charoenfuprasert *et al.* 2011). Por ende, la inhibición de SIK puede resultar útil para el tratamiento del cáncer.

A pesar de los grandes avances de las dos últimas décadas en cuanto al tratamiento de pacientes afectados por trastornos autoinmunitarias, sobre la base de anticuerpos dirigidos a citocinas proinflamatorias tales como anti-TNFα, una proporción significativa de los pacientes no presentan respuesta a estos tratamientos o sufren eventos adversos graves tales como infecciones oportunistas. En consecuencia, todavía existe una gran necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de estas enfermedades y se necesitan agentes nuevos para la profilaxis y tratamiento de las enfermedades ya mencionadas.

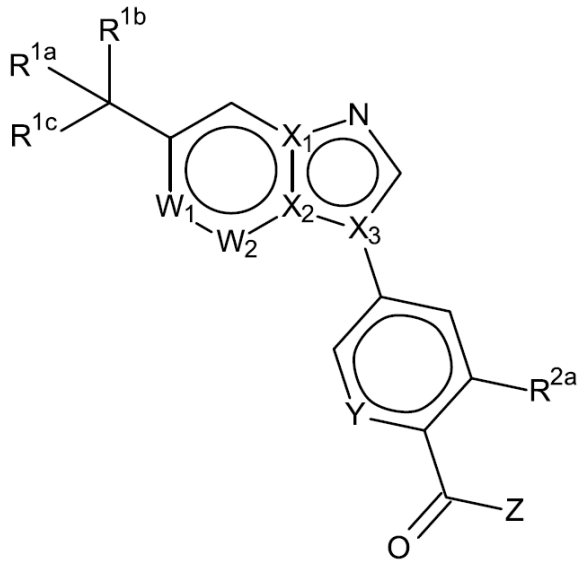
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa en la identificación de compuestos novedosos y su uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, malformaciones

congénitas del cartílago, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, y con mayor particularidad, inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3. La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos, de las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y de los métodos de profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales al administrar los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la

invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen la Fórmula I:



I

en donde,

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

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

Y es N o CR^{2b};

Z es

- $-NR^{4a}R^{4b}$,
- $-NR^{4c}-$, en donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterocicloalquenilo fusionado de 5-6 miembros que comprende un enlace doble, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos

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

R^{1a} se selecciona de

- H,
- halo,
- –OH,
- –CN,
- Alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados,
- Alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –OH o heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S,
- $-C(=O)-R^7$,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4},
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C1–4 independientemente seleccionado, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S;

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

- halo,
- –OH,
- –CN,
- Alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más independientemente seleccionado –OH, – CN, o alquenilo de C_{3-7},
- Cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y
- $-NR^{10a}R^{10b}$,
- $-R^{1b}$ y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6},
- R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados;

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

- halo,
- alquilo de C_{1-4},

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

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

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

R^{4b} se selecciona de

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

R^{4c} es H, cicloalquilo de C_{3-7}, o alquilo de C_{1-6}

opcionalmente sustituido con uno o más halo o –CN independientemente seleccionados;

cada R^5 se selecciona independientemente de:

- oxo,
- halo,
- –CN,
- –OH,
- $–NR^{15a}R^{15b}$,
- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-7},
- alquinilo de C_{3-7},
- $–C(=O)–$alcoxi de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo o fenilo independientemente seleccionados,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi C_{1-4} independientemente seleccionados, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S;

cada R^6 se selecciona independientemente de

- halo,
- $–O–R^{16}$,
- $–NR^{17a}R^{17b}$,
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que

comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y

- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R^7 es –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{18a}R^{18b}$, o heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente H, –C(=O)– alcoxi de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN o –OH independientemente seleccionados;

cada R^9 es independientemente halo, –OH, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente de

- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más–CN o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados,
- –C(=O)–alquilo de C_{1-6}, y
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-6};

cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente H o alquilo de

C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno –OH o alcoxi de C_{1-4};

cada R^{13} se selecciona independientemente de

- halo,
- –CN,
- $-NR^{19a}R^{19b}$,
- –OH,
- alcoxi de C_{1-4},
- Cicloalquilo de C_{3-7},
- $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C1–4 independientemente seleccionados;

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

- halo,
- oxo,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados,
- –OH,
- alcoxi de C_{1-4}, y

- $-NR^{20a}R^{20b}$;

cada R^{15a} y R^{15b} es independientemente H, alquilo de C_{1-4}, o $-C(=O)-$ alcoxi de C_{1-4};

cada R^{16} se selecciona independientemente de

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

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

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

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

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proveen para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades

proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales.

Más aún, también se ha demostrado sin haberlo previsto que los compuestos de la invención son activos contra SIK, en particular SIK1, SIK2 y/o SIK3, con mayor particularidad SIK3, lo que puede dar como resultado un tratamiento tolerogénico (es decir, la reducción de las citocinas proinflamatorias tales como TNFα e IL-12, junto con un aumento en los niveles de citocinas antiinflamatorias tales como IL-10 y TGF-β).

En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede además comprender ingredientes farmacéuticamente activos aptos para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto incluso más particular, el otro ingrediente

terapéuticamente activo es un agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales.

Más aún, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento que se describen en la presente, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y usan.

En otros aspecto de la invención, la presente invención provee un método para tratar mamíferos, en particular humanos, que padecen una afección seleccionada entre las que se enumeran en la presente, y en particular enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la

deficiencia del recambio del hueso, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales, método que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o los compuestos de la invención tal como se describe en la presente.

La presente invención también provee farmacéuticas composiciones que comprenden un compuesto de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aptos para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para usar en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis

anormales.

En aspectos adicionales, la presente invención provee métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos y vías de síntesis representativos que se describen más adelante en la presente.

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la lectura de la descripción detallada subsiguiente.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para obtener metabolitos con actividad biológica.

Definiciones

La intención de los términos siguientes es que tengan los significados que se presentan con ellos a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos y métodos para usar esos compuestos y composiciones, los términos a continuación, si están presentes, tendrán los significados siguientes a menos que se indique lo contrario. Se debería entender además que, según se describe en la presente, cualquiera de las partes que se definen a continuación se pueden reemplazar con una variedad de sustituyentes y que está previsto que las definiciones

respectivas incluyan tales partes sustituidas dentro del alcance que se establece más adelante. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" se define como figura a continuación. Se debería entender además que los términos "grupos" y "radicales" se pueden considerar intercambiables cuando se los usa en la presente.

Los artículos "un" y "uno, una" se pueden usar en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

"Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene un número específico de átomos de carbono. Hay grupos de alquilo particulares que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono o entre 1 y 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo está unido a una cadena lineal de alquilo. Los grupos alquilo particulares son metilo ($-CH_3$), etilo ($-CH_2-CH_3$), *n*-propilo ($-CH_2-CH_2-CH_3$), isopropilo ($-CH(CH_3)_2$), *n*-butilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), *terc*-butilo ($-C(CH_3)_3$), *sec*-butilo ($-CH(CH_3)-CH_2CH_3$), isobutilo ($-CH_2-CH(CH_3)_2$), *n*-pentilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), *n*-hexilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$) y 1,2-dimetilbutilo($-CHCH_3)-C(CH_3)H2-CH_2-CH_3$). Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a los grupos de hidrocarburos (insaturados) olefínicos monovalentes con el número

especificado de átomos de carbono. El alquenilo particular tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, y con mayor particularidad entre 2 y 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tiene al menos 1 y más particularmente entre 1 y 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (–CH=CH_2), *n*–propenilo (–CH_2CH=CH_2), isopropenilo (–C(CH_3)=CH_2) y similares.

"Alquileno" se refiere a los grupos radicales alqueno divalentes que tienen el número especificado de átomos de carbono, en particular entre 1 y 6 átomos de carbono, y con mayor particularidad entre 1 y 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica con grupos tales como metileno (–CH_2–), etileno (–CH_2–CH_2–) o –CH(CH_3)– y similares.

"Alquinileno" se refiere a los grupos radicales alquino divalentes que tienen el número especificado de átomos de carbono y enlaces triples, en particular 2 y 6 átomos de carbono, y con mayor particularidad entre 2 y 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica con grupos tales como –C≡C–, –CH_2–C≡C– y –C(CH_3)H–C≡CH–.

"Alcoxi" se refiere al grupo O–alquilo, donde el grupo alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. En particular, el término se refiere al grupo –O–alquilo de C_{1-6}. Los grupos alcoxi particulares son metoxi,

etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-*butoxi*, isobutoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, de entre1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Arilo" se refiere al grupo de hidrocarburos aromáticos monovalentes derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono en un sistema de anillos aromáticos parental. En particular, arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, con el número especificado de átomos en el anillo. Más específicamente, el término incluye grupos que cuentan con entre 6 y 10 miembros en el anillo. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo y naftilo.

"Cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo de hidrocarbilo no aromático, monocíclico, policíclico fusionado, policíclico enlazado o espirocíclico, con el número especificado de átomos en el anillo. Un cicloalquilo puede tener entre 3 y 12 átomos de carbono, en particular entre 3 y 10, y con mayor particularidad entre 3 y 7 átomos de carbono. Estos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

" Ciano" se refiere al radical –CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

Tal como se lo usa en la presente, el término "policíclico" se refiere a los grupos químicos que presentan varios anillos cerrados de átomos. En particular, se refiere a los grupos que presentan dos, tres o cuatro anillos de átomos, más particularmente, dos o tres anillos de átomos, con la mayor particularidad, dos anillos de átomos.

"Hetero", cuando se lo usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se reemplazaron con un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero se puede usar con cualquiera de los grupos hidrocarbilo que se describen en lo que precede tales como alquilo, por ej., heteroalquilo, cicloalquilo, por ej., heterocicloalquilo, arilo, por ej., heteroarilo, y similares que tienen entre 1 y 4, en particular entre 1 y 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo.

"Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados con independencia entre sí entre O, N y S y tiene el número especificado de átomos en el anillo. En particular, la estructura de anillo aromático

puede tener entre 5 y 9 miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros, o una estructura bicíclica fusionada formada por anillos fusionados de cinco o seis miembros, o dos anillos fusionados de seis miembros o, a modo de ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En general, el anillo heteroarilo contiene hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, con mayor frecuencia hasta 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo. En particular, el anillo heteroarilo contienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de imidazol o piridina, o no básicos como en el caso de indol nitrógeno o pirrol nitrógeno. En general, el número de átomos básicos de nitrógeno presente en el grupo heteroarilo, incluso cualquier sustituyente gel grupo amino del anillo, será menos que cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, a título enunciativo y no taxativo, los grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de

seis miembros incluyen, a título enunciativo y no taxativo, los grupos piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

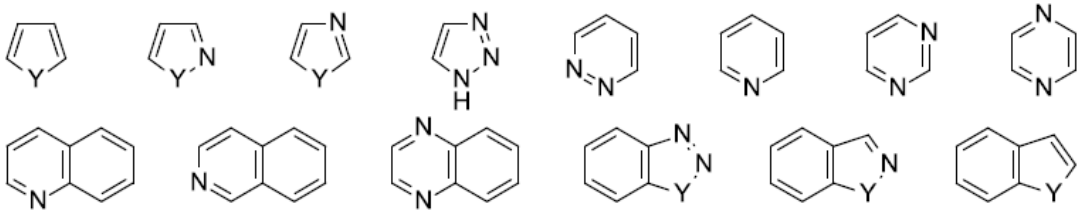
Los ejemplos específicos de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, a título enunciativo y no taxativo, los grupos imidazotiazolilo e imidazoimidazolilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluye, a título enunciativo y no taxativo, los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, purinilo (por ej., adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, a título enunciativo y no taxativo, los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridinilo,

quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:

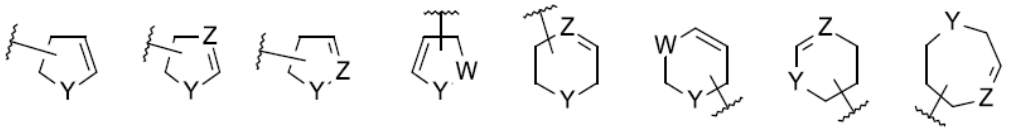


donde cada Y se selecciona entre >C=O, NH, O y S.

"Heterocicloalquilo" significa una estructura de anillo no aromático saturado por completo, monocíclico, policíclico fusionado, espirocíclico o policíclico enlazado que incluye uno o más heteroátomos seleccionados con independencia entre sí entre O, N y S y tiene el número especificado de átomos en el anillo. La estructura del anillo heterocicloalquilo puede tener entre 4 y 12 miembros en el anillo, en particular entre 4 y 10 miembros en el anillo y con mayor particularidad entre 4 y 7 miembros en el anillo. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En general, el anillo heterocicloalquilo contiene hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, con mayor frecuencia hasta 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo (por ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo),

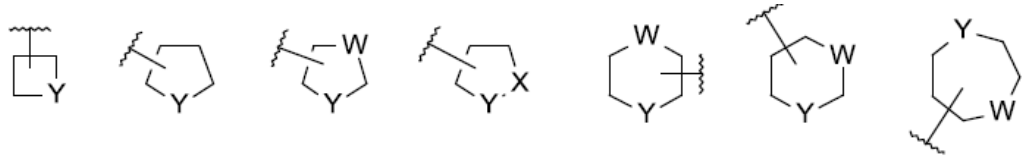
tetrahidrofuranilo (por ej., 1-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofenilo (por ej., 1- tetrahidrotiofenilo, 2-tetrahidrotiofenilo y 3-tetrahidrotiofenilo), piperidinilo (por ej., 1- piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), tetrahidropiranilo (por ej., 4-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ej., 4-tetrahidrotiopiranilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo.

Tal como se lo usa en el presente, el término "heterocicloalquenilo" significa un "heterocicloalquilo" que comprende al menos un enlace doble. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquenilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



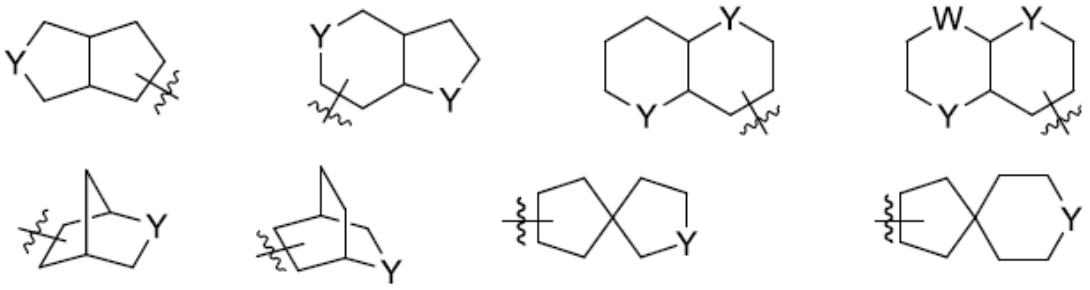
donde cada W se selecciona entre CH_2, NH, O y S; cada Y se selecciona entre NH, O, C(=O), SO_2 y S; y cada Z se selecciona entre N y CH.

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



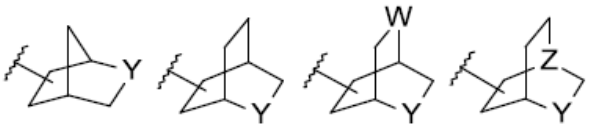
donde cada W e Y se seleccionan con independencia entre sí entre $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ y $-S-$.

Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos fusionados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



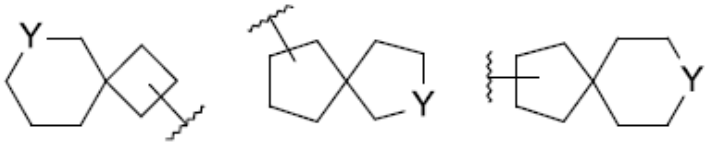
donde cada W e Y se seleccionan con independencia entre sí entre $-CH_2-$, -NH-, -O- y -S-.

Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos enlazados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



donde cada W e Y se seleccionan con independencia entre sí entre $-CH_2-$, -NH-, -O- y -S-.

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



donde cada Y se selecciona entre $-CH_2-$, -NH-, -O- y -S-.

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el cual uno o

más átomos de hidrógeno se reemplazan con independencia entre sí con el mismo sustituyente o con un sustituyente distinto.

"Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical tal como $-SO_3H$.

"Tiol" se refiere al grupo –SH.

Tal como se la usa en la presente, la frase "sustituido con uno o más" se refiere a entre uno y cuatro sustituyentes. En particular, se refiere a entre uno y tres sustituyentes. Más en particular, se refiere a entre uno o dos sustituyentes. Con mayor particularidad, se refiere a un sustituyente.

El especialista en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico con viabilidad y estabilidad químicas ya sea aromático o no, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener entre uno y cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático tenga viabilidad y estabilidad químicas.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o en vías de aprobación por parte de una agencia del gobierno nacional o provincial o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que figure en la lista de la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea reconocida en general para uso en animales y, en especial, en humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. En particular, tales sales no son tóxicas, pueden ser sales de adición de ácido y sales de adición de base orgánicas o inorgánicas. Específicamente, tales sales incluyen las siguientes: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4- toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón

acídico presente en el compuesto paternal se reemplaza con un ion metálico, por ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*–metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amoníaco, catión de amonio cuaternario y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo con función acídica. Tales cationes tienen como ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, amoníaco, catión de amonio cuaternario y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual se administra un compuesto de la invención.

Los "profármacos" se refieren a los compuestos, incluso los derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se transforman por solvólisis o por condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, a título enunciativo y no taxativo, colina, derivados de éster y similares, ésteres de *N*–alquilmorfolina y similares.

"Solvato" se refiere a las formas del compuesto que se asocian con un solvente, por lo general mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye la unión a hidrógeno. Los solventes habituales incluyen agua, EtOH, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ej., en forma cristalina y se pueden solvatar o hidratar. Los solvatos aptos incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además los solvatos estequiométricos y los no estequiométricos. En ciertas circunstancias, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la matriz de cristal del sólido cristalino. Los "solvatos" incluyen tanto la fase solución como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Los "sujetos" incluye a los humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan en la presente de forma intercambiable.

"Cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para producir un efecto de tratamiento de esa enfermedad. La "cantidad efectiva" puede variar según el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto que se quiere tratar.

"Prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción

del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas de la enfermedad no se presente en un sujeto que puede estar expuesto al agente que produce la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad antes del inicio de la enfermedad).

El término "profilaxis" está relacionado con la "prevención" y se refiere a una medida o proceso cuyo propósito es prevenir, más que tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no taxativos de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de peso molecular bajo a pacientes internados con riesgo de trombosis debida, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de fármacos antimalaria tales como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica, o el riesgo de contraer malaria es alto.

"Tratar" o "tratamiento" con respecto a cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, a aliviar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, alcance o gravedad de al menos uno de sus síntomas). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible para el sujeto. En incluso otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refieren a modular la enfermedad o trastorno, ya sea en forma física (por ejemplo, estabilizar un síntoma discernible), en forma fisiológica (por

ej., estabilizar un parámetro físico), o bien ambas. En otra modalidad más, "tratar" o "tratamiento" se relacionan con demorar la progresión de la enfermedad.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) inflamatoria(s)" se refiere al grupo de afecciones que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma, rinitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), estados de enfermedad impulsados por endotoxinas (por ej., complicaciones posteriores a intervenciones por derivación o estados de endotoxina crónicos que contribuyen, por ej., a insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que implican el cartílago, tal como las articulaciones. En particular, el término se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino. En especial, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) autoinflamatoria(s)" se refiere al grupo de

enfermedades que incluyen Síndromes Periódicos Asociados A La Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) y síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Behçets, Artritis Idiopática Juvenil De Inicio Sistémico (SJIA, por sus siglas en inglés) o enfermedad de Still.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) autoinmune(s)" se refiere al grupo de enfermedades que incluye enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluso afecciones tales como COPD, asma (por ej., asma intrínseca, asma extrínseca, asma alérgica, asma infantil) en especial asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluye asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, enfermedades autoinmunitarias del hígado (por ej., hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojo seco, diabetes mellitus de tipo I y complicaciones asociadas con ellas, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis autoinmune), dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, enfermedad inflamatoria del intestino (por ej.,

enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), aterosclerosis y esclerosis amiotrófica lateral. En particular, el término se refiere a COPD, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) proliferativa(s)" se refiere a las afecciones tales como cáncer (por ej., leiomiosarcoma uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos (por ej., policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis), leucemia (por ej., leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda y crónica), mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. En especial, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

Tal como se lo usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento maligno o benigno de las células de la piel o de los órganos del cuerpo, por ejemplo, no taxativo, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas, estómago o intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en el tejido adyacente y esparcirse (metastatizarse) a órganos distantes, por ejemplo, hueso, hígado, pulmón o cerebro. Tal como se lo usa en la presente, el término cáncer incluye tanto los tipos de células tumorales metastásicas (tales como, no taxativo, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y mastocitoma) como los tipos de carcinoma de tejidos (tales como, a título enunciativo y no taxativo, cáncer colorrectal,

cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado primario, cáncer de ovario y leiomiosarcoma uterino). En particular, el término "cáncer" se refiere a leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de ano, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tallo del encéfalo, tumores de cerebro, tumores de cerebro y médula espinal, cáncer de mama, tumores de bronquios, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma de células T cutáneas, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia de sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, (GIST, por sus siglas en inglés), tumor de las células del estroma gastrointestinal, tumor de célula germinal, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores

de las células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, tricoleucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma cutáneo de células T-, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno óseo, cáncer de ovario, cáncer del epitelio del ovario, tumor de las células germinales del ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores parenquimales pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de hipófisis, neoplasia de células plasmáticas o mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer renal (riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, tumores de la familia de sarcomas de Ewing, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, tumores meuroectodérmicos primitivos

supratentoriales, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

Tal como se lo usa en la presente, el término "leucemia" se refiere a las enfermedades neoplásicas de la sangre y los órganos que forman la sangre. Las enfermedades pueden causar insuficiencia de la médula ósea y del sistema inmune, lo que hace que el hospedero sea muy susceptible a las infecciones y el sangrado. En especial, el término leucemia se refiere a leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) y leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfoblástica crónica (CLL, por sus siglas en inglés).

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) fibrótica(s)" se refiere a las enfermedades que se caracterizan por cicatrización excesiva debida a la producción, deposición y contracción en exceso de la matriz extracelular y que se asocia con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o un aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluye, a título enunciativo y no taxativo, la fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmones, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, musculoesquelético y tracto digestivo. En especial, el término

enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés); fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares de parénquima difuso de etiologías diferentes que incluyen fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis inducida por causa ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, hipersensibilidad, neumonía), enfermedad vascular colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de las células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades heredadas (síndrome de Hermansky–Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedades del almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés); fibrosis de riñón; fibrosis tubulointersticial; glomerulonefritis; nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal segmentaria; nefropatía IgA; hipertensión; síndrome de Alport; fibrosis del tracto digestivo; fibrosis de hígado; cirrosis; fibrosis de hígado inducida por alcohol; fibrosis de hígado inducida por tóxicos o fármacos; hemocromatosis; esteatosis hepática no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis de hígado inducida por infección; fibrosis de hígado

inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrización de la córnea; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; esclerosis sistémica, lesión o fibrosis de la médula espinal; mielofibrosis; fibrosis musculoesquelética asociada a la distrofia muscular de Duchenne (DMD, por sus siglas en inglés), reestenosis vascular; ateroesclerosis; arterioesclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie o linfocítico crónico. Más en concreto, el término "enfermedades fibróticas" se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatosis hepática no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

Tal como se lo usa en la presente, el término "rechazo de trasplantes" se refiere al rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejido u órganos sólidos, por ej., islotes de páncreas, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de córnea, tejido de neurona, corazón, pulmón, combinación de pulmón y corazón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades injerto contra hospedero.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago" incluye afecciones tales como osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis

gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neuropática o neurogénica, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración como resultado de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

Tal como se lo usa en la presente, el término "malformaciones congénitas del cartílago" incluye afecciones tales como condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, no taxativo, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso" incluye afecciones tales como osteoporosis (incluso osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina, osteoporosis inducida por glucocorticoides y osteoporosis juvenil), osteoporosis causada por trastornos neoplásicos de la médula ósea, osteopenia, deficiencia de hormonas (deficiencia de vitamina D, hipogonadismo femenino y masculino), exceso de hormonas (hiperprolactinemia, exceso de glucocorticoides, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo), enfermedad de Paget, osteoartritis, osteodistrofia renal, osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) asociada(s) a la hipersecreción de IL-6" incluye afecciones tales como enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) asociada(s) a la hipersecreción de TNF□, interferones, IL-12 y/o IL-23" incluye afecciones tales como lupus eritematoso cutáneo y sistémico, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) respiratoria(s)" se refiere a enfermedades que afectan los órganos que participan en la respiración, tales como nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ej., diafragma e intercostales) y nervios. En especial, los ejemplos de enfermedades respiratorias incluyen asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alergenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma con inicio en la niñez, asma con inicio en el adulto, asma con variante de tos,

asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, fibrosis quística e hipoxia.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) endocrina(s) y/o metabólica(s)" se refiere al grupo de afecciones que implican la sobreproducción o subproducción del cuerpo de ciertas hormonas, mientras que los trastornos metabólicos afectan la capacidad del cuerpo para procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos endocrinos incluyen hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (incluye síndrome de Cushing y enfermedad de Addison) e insuficiencia de ovarios (incluye síndrome del ovario poliquístico), entre otros. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Un ejemplo específico de trastorno metabólico es la obesidad y/o la diabetes de tipo II.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) cardiovascular(es)" se refiere a las enfermedades que afectan el corazón, los vasos sanguíneos o

ambos. En particular, las enfermedades cardiovasculares incluyen arritmia (auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis (por ej., arteritis de células gigantes (GCA, por sus siglas en inglés), vasculitis retiniana, vasculitis reumatoide), accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; vasoconstricción (incluso la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia vascular limitada a un solo órgano o tejido. Más en concreto, la enfermedad cardiovascular se refiere a ateroesclerosis o arteritis de células gigantes.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) dermatológica(s)" se refiere a un trastorno de la piel. En particular, los trastornos dermatológicos incluyen trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tal como dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, recuperación de heridas, cicatrización, cicatrización

hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson o urticaria. Más en concreto, el término trastornos dermatológicos se refiere a vitíligo.

Tal como se lo usa en la presente, el término "enfermedad(es) asociada(s) a angiogénesis anormales" se refiere a enfermedades causadas por la desregulación de los procesos que median la angiogénesis. En particular, la enfermedad asociada con angiogénesis anormales se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética.

Está previsto que la expresión "compuestos de la invención", y sus equivalentes, abarque los compuestos de la Fórmula(e) tal como se la describe en la presente, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ej., hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto así lo permita. De manera similar, la referencia a intermediarios ya sea si se los reivindica o no, está prevista para incluir sus sales, y solvatos, donde el contexto así lo permita.

Cuando se hace referencia a intervalos en la presente, por ejemplo, no taxativo, alquilo de C_{1-8}, la mención de un intervalo se debe considerar una representación de cada miembro de tal intervalo.

Otros derivados de los compuestos de la presente invención tienen actividad en sus dos formas ácida y derivadas de ácido, pero la forma sensible ácida a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación gradual en el organismo mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos para los especialistas en la técnica tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción de un ácido parental con un alcohol apropiado, o amidas preparadas por reacción de un compuesto ácido parental con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres aromáticos o alifáticos, las amidas y los anhídridos sencillos derivados de grupos acídicos pendientes de los compuestos de la invención son profármacos de gran utilidad. En algunos casos, es deseable preparar el doble de profármacos de tipo éster tal como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi)alquilo. En particular, tales profármacos son los ésteres de alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido y (arilo de C_{6-10})-(alquilo de C_{1-4}) de los compuestos de la invención.

La presente invención incluye a todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención que se proveen en la presente, ya sea en una forma (i) en la cual todos los átomos de un número atómico dado tienen un número de masa (o una mezcla de números de masa) que predomina en la naturaleza

(que se mencionan en la presente como "forma isotópica natural") o (ii) en la que uno o más átomos se reemplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa diferente del número de masa de los átomos que predominan en la naturaleza (que se mencionan en la presente como "forma isotópica variante no natural"). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números de masa. El término "forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un átomo con un número atómico dado tiene un número de masa que se encuentra con menor frecuencia en la naturaleza (que en la presente se mencionan como "isótopo no común") se incrementó en relación con la que ocurre en la naturaleza, por ej., al nivel de >20%, >50%, >75%, >90%, >95% o >99% por número de átomos de ese número atómico (la última forma de realización se refiere a una "forma variante enriquecida isotópica"). El término "forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un isótopo no común se redujo en relación con la que ocurre en la naturaleza. Las formas isotópicas pueden incluir formas radioactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radioactivas. Las formas radioactivas serán en general formas variantes enriquecidas isotópicas.

Una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede entonces contener uno o más isótopos

artificiales o no comunes tales como deuterio (^{2}H o D), carbono-11 (^{11}C), carbono- 13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno- 17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), flúor-18 (^{18}F) yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una proporción aumentada de los isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprende radioisótopos se pueden usar, por ejemplo, para estudios de distribución de tejido con fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son de gran utilidad a estos fines en vista de la facilidad con la que se incorporan y los medios de detección inmediata. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^{2}H o D pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o disminución de los requisitos de dosificación y, por ende, pueden ser preferidos en algunas situaciones. Además, se pueden preparar formas isotópicas variantes no naturales que incorporen isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}0 y ^{13}N, y serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor sustrato.

También se entenderá que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace a sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se llaman "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes espejo uno del otro se llaman "diaestereómeros", y los que son imágenes espejo no superponibles entre sí se llaman "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible obtener un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe con las reglas de secuencia R– y S– de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (–), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o bien una mezcla de ellos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama una "mezcla racémica".

Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura específica de compuesto y que pueden variar en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y los electrones. por ende, dos estructuras pueden estar en equilibrio por el movimiento de π electrones y

un átomo (por lo usual, H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se pueden interconvertir con rapidez por tratamiento ya sea con un ácido o bien una base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano que se forman de la misma manera por tratamiento con un ácido o una base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros asimétricos; por consiguiente, tales compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o una mezcla de ellos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o la denominación de un compuesto en particular en la descripción y las reivindicaciones prevé incluir ambos enantiómeros individuales y sus mezclas, racémicas o de otra manera. Los métodos para determinar la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidas en la técnica.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para obtener metabolitos con actividad biológica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

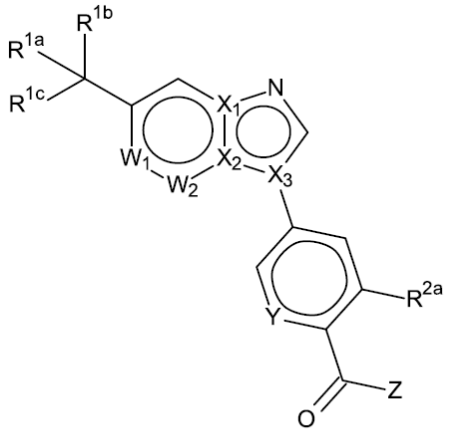
La presente invención se basa en la identificación

de compuestos novedosos y su uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, con mayor particularidad, inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3.

La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos, de las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y de los métodos de profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican la deficiencia del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, enfermedades que implican la deficiencia del

recambio del hueso, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anormales al administrar los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen la Fórmula I:



I

en donde,

W_1 es N o CR^3 y W_2 es N o CH, con la condición de que W_1 y W_2 no pueden ser ambos N; uno de X_1, X_2 y X_3 es N y los otros dos son C;

Y es N o CR^{2b}; Z es

- $-NR^{4a}R^{4b}$,
- $-NR^{4c}-$, en donde el átomo de N y R^{2a} junto con

los átomos a los cuales están unidos forman un heterocicloalquenilo fusionado de 5–6 miembros que comprende un enlace doble, o

- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados;

R^{1a} se selecciona de

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

opcionalmente sustituido con uno o más alquilos de C1–4 independientemente seleccionados, y

- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S;

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

- halo,
- –OH,
- –CN,
- alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más independientemente seleccionado –OH, – CN, o alquenilo de C_{3-7},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y
- $-NR^{10a}R^{10b}$,
- $-R^{1b}$ y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6},
- R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados;

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

- halo,
- alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4}opcionalmente sustituidos con uno o más independientemente seleccionado halo, – OH, o alcoxi de C1–4,
- $-NR^{12a}R^{12b}$, y
- –OH;

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

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

R^{4b} se selecciona de

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

comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4}independientemente seleccionados;

R^{4c} es H, cicloalquilo de C_{3-7}, o alquilo de C_{1-6}opcionalmente sustituidos con uno o más halo o –CN independientemente seleccionados;

cada R^5 se selecciona independientemente de

- oxo,
- halo,
- –CN,
- –OH,
- $-NR^{15a}R^{15b}$,
- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-7},
- alquinilo de C_{3-7},
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más halo o fenilo independientemente seleccionados,
- alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi C_{1-4} independientemente seleccionados, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S;

cada R^6 se selecciona independientemente de

- halo,
- $-O-R^{16}$,
- $-NR^{17a}R^{17b}$,
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R^7 es –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{18a}$R18b, o heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente H, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN o –OH independientemente seleccionado;

cada R^9 es independientemente halo, –OH, o alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más –OH; cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo de C_{1-4}4 opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente de

- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –CN o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados,
- –C(=O)–alquilo de C_{1-6}, y
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-6};

cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente H o alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno –OH o alcoxi de C_{1-4};

cada R^{13} se selecciona independientemente de

- halo,
- –CN,
- $-NR^{19a}R^{19b}$,
- –OH,
- alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos de C1–4 independientemente seleccionados;

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

- halo,
- oxo,

- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados,
- –OH,
- alcoxi de C_{1-4}, y
- $-NR^{20a}R^{20b}$;

cada R^{15a} y R^{15b} es independientemente H, alquilo de C_{1-4}, o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}; cada R^{16} se selecciona independientemente de

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

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

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

cada R^{19a}, R^{19b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{21a}, y R^{21b} es

independientemente H o alquilo de C_{1-4}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_2 es N.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_2 es CH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es N.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3, y R^3 es H.

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

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde W_1 es CR^3, y R^3 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH o alcoxi C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^3 es $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más –OH o alcoxi de C_{1-4} independientemente

seleccionados. En otra modalidad particular, R^3 es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres –OH o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^3 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^3 es –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^3 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres –OH, –O–CH_3, –O– CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^3 es –O–CH_2CH_3, sustituido con uno, dos, o tres –OH o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^3 es –O–CH_2CH_2–OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es halo o –OH. En una modalidad particular, R^{2a} es F, Cl, o –OH. En una modalidad más particular, R^{2a} es F.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es alcoxi de C_{1-4}. En una

modalidad particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$ o $-O-CH_2CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{2a} es $-O-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{2a} es alcoxi de C_{1-4}sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{2a} es alcoxi de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^{2a} es alcoxi de C_{1-4}sustituido con uno o más F, Cl, Br, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{2a} es alcoxi de C1–4 sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, Br, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{2a} es – $O-CH_3$, sustituido con uno, dos, o tres halo independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{2a} es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos, o tres halo, – OH, o alcoxi de C1–4 independientemente

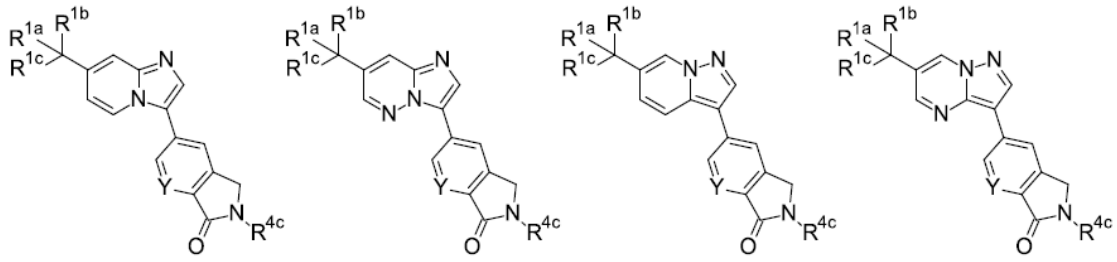
seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^{2a} es –O–CHF2, –O–CH_2CH_2–OH, o –O–CH_2CH_2–O–CH_3.

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

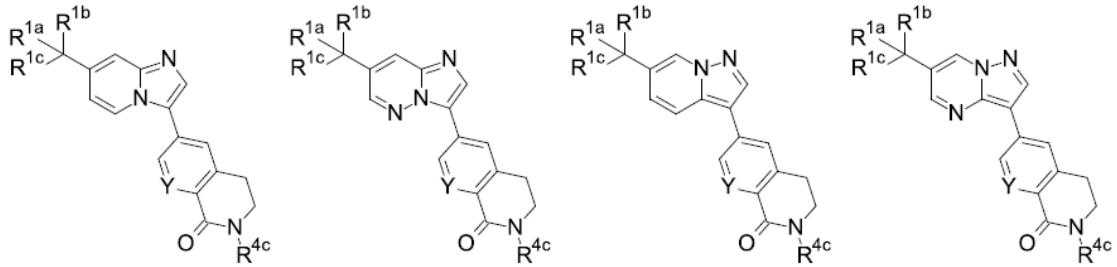
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es –NR^{4c}–, en donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterocicloalquenilo fusionado de 5–6 miembros que comprende un enlace doble, y R^{4c} es como se describió previamente. En una modalidad particular, Z es – NR^{4c}–, en donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos a los cuales están unidos forman una 3-pirrolina o 1,2,3,6–tetrahidropiridina

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con las Fórmulas IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, o IIh:



IIa IIb IIc IId



IIe IIf IIg IIh

en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{4c}, e Y son como se describió antes.

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

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde R^{4c} es alquilo de C1–6. En una modalidad particular, R^{4c} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{4c} es $–CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde R^{4c} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más halo o –CN independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{4c} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o –CN independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{4c} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno, dos, o tres halo o –CN independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^{4c} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más F, Cl, o – CN independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{4c} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres halo o –CN independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{4c} es alquilo de C1–6 sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, o –CN independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{4c} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl, o –CN independientemente seleccionados. En incluso otra

modalidad más particular, R^{4c} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, o –CN independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{4c} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o –CN. En aún otra modalidad más particular, R^{4c} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno, dos, o tres F o – CN independientemente seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^{4c} es $-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F. En otra modalidad incluso más particular, R^{4c} es $-CH_2-CN$. En otra modalidad mucho más particular, R^{4c} es $-CH_2CF3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico unido a N de 4–7 miembros que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, o 2–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo. En una modalidad más particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2–oxa–6–

azaspiro[3.3]heptanilo, o 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico unido a N de 4-7 miembros que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados. En una modalidad particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, o 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 independientemente seleccionados.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es

oxo, halo, –CN, –OH, fenilo, cicloalquilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7}, o –C(=O)–alcoxi de C1–4. En una modalidad particular, R^5 es oxo, F, Cl, –CN, –OH, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, –C≡CH, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, o –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^5 es oxo, F, –CN, –OH, fenilo, ciclopropilo, o –C≡CH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico unido a *N* de 4–7 miembros que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es –$NR^{15a}R^{15b}$, y cada R^{15a} y R^{15b} es como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{15a} y R^{15b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{15a} y R^{15b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es –CH_3, –CH_2CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$, o –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$. En otra modalidad más particular, R^{15a} y R^{15b} son –CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, uno de R^{15a} y R^{15b} es H, y el otro es –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo

monocíclico o espirocíclico de 4–7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es alcoxi de C1–4. En una modalidad particular, R^5 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^5 es $-O-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es alcoxi de C1–4 sustituido con uno o más halo o fenilo. En una modalidad particular, R^5 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o fenilo. En otra modalidad particular, R^5 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres halo o fenilo. En incluso otra modalidad particular, R^5 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más F, Cl o fenilo. En una modalidad más particular, R^5 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl, o fenilo. En otra modalidad más particular, R^5 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, o fenilo. En incluso otra modalidad más particular, R^5 es $-O-CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres halo o fenilo. En

una modalidad más particular aún, R^5 es $-O-CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F. En otra modalidad incluso más particular, R^5 es $-O-CH_3$ sustituido con un fenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es C1- 4 alquilo. En una modalidad particular, R^5 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^5 es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^5 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$ sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^5 es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres halo, - OH, o alcoxi de C_{1-4}4. En incluso otra modalidad particular, R^5 es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más F, Cl, -OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^5 es $-CH_3$ sustituido con uno, dos,

o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}. En otra modalidad más particular, R^5 es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, –OH, –O– CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular, R^5 es – CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, – OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^5 es –CH_3 sustituido con uno, dos, o tres F, o –OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–7 miembros unido a *N* que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados, y R^5 es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^5 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es N.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es halo o –OH. En una modalidad particular, R^{2b} es F,

Cl, o –OH. En una modalidad más particular, R^{2b} es F.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2b} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2b} es $–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2b} es $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2b} es $–O–CH_3$ o $–O–CH_2CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{2b} es $–O–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más halo, – OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{2b} es $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más F, Cl, Br, –OH, $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{2b} es $–O–CH_3$, – $O–CH_2CH_3$, o –O–

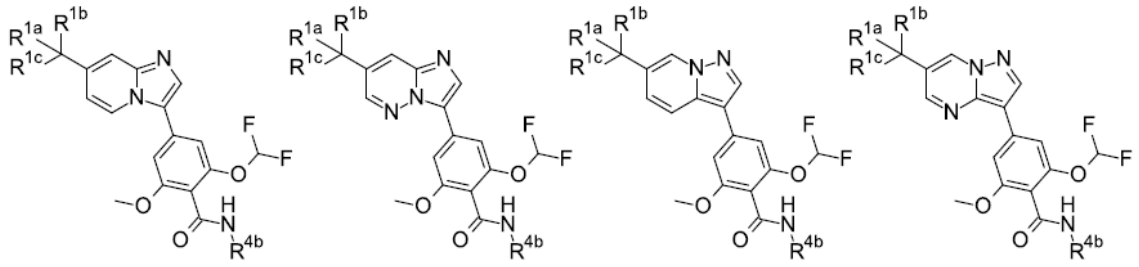
$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, Br, –OH, $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O– CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{2b} es $–O–CH_3$, sustituido con uno, dos, o tres halo independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{2b} es $–O–CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^{2b} es $–O–CHF_2$, $–O–CH_2CH_2–OH$, o $–O–CH_2CH_2–O–CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIh, en donde Y es CR^{2b}, R^{2b} es $–NR^{12a}R^{12b}$, y R^{12a} y R^{12b} son independientemente H o alquilo de C1–4 opcionalmente sustituidos con uno –OH o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno – OH o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno –OH o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está

sustituido con uno –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^{2b} es –NH–CH_3, –NH–$CH(CH_3)_2$, o –NH– CH_2CH_2–OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$, y R^{4a} y R^{4b} son como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{4a} es H. En otra modalidad particular, R^{4a} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^{4a} es –CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^{4a} es –CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc, o IIId:



IIIa IIIb IIIc IIId

en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{4b} son como se describió antes.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es alquilo de C1–4. En una modalidad particular, R^{1b} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más independientemente seleccionado –OH, –CN, o alquenilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{1b} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH, –CN, $–CH=CH_2$, $–CH_2CH=CH_2$, $–C(CH_3)=CH_2$, o $–CH_2C(CH_3)=CH_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1b} es $–CH_2–OH$, $–CH_2–CN$, o $–CH_2–CH=CH_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{1b} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6–diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6–diazaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, o 2–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo. En una modalidad más particular, R^{1b} es

azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, o 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{1b} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, o 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^9 independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1b} es azetidinilo, oxetanilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^9 independientemente seleccionados.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es halo o –OH. En una modalidad particular, R^9 es F, Cl, o –OH. En una modalidad más particular, R^9 es F o –OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^9 es $–CH_3$, $– CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^9 es $–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH. En una modalidad particular, R^9 es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH. En una modalidad más particular, R^9 es $–CH_2–OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} es $-NR^{10a}R^{10b}$, y cada R^{10a} y R^{10b} are como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más –OH. En incluso otra modalidad particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En una modalidad más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más –OH. En incluso otra modalidad más particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En una modalidad más particular aún, R^{1b} es $-NH-CH(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2-OH$, $-N(CH_2CH_3)_2$ o $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es halo, –OH, –CN, o cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{1c} es F, Cl, –OH, –CN, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R^{1c} es F, –OH, –CN, ciclopropilo, o ciclobutilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es

alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{1c} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH, –CN, o alquenilo de C_{3-7} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{1c} es – CH_3, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH, – CN, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, o $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1c} es $-CH_2-OH$, $-CH_2-CN$, o $-CH_2-CH=CH_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{1c} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6–diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6–diazaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, o 2–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo. En una modalidad más particular, R^{1c} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo,

tetrahidropiranilo, morfolinilo, o 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{1c} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, o 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^9 independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1c} es azetidinilo, oxetanilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^9 independientemente seleccionados.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados

independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es halo o –OH. En una modalidad particular, R^9 es F, Cl, o –OH. En una modalidad más particular, R^9 es F o –OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^9 es $–CH_3$, $– CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^9 es $–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados, y R^9 es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH. En una modalidad particular, R^9 es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH. En una modalidad más particular, R^9 es $–CH_2–OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1c} es $-NR^{10a}R^{10b}$, y cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente H o alquilo de C1–4 opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En una modalidad particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En incluso otra modalidad particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En una modalidad más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, uno de R^{10a} y R^{10b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más – OH. En incluso otra modalidad más particular, R^{10a} y R^{10b} son ambos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En una modalidad más particular aún, R^{1c} es $-NH-CH(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2-OH$, $-N(CH_2CH_3)_2$ o $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6}. En una modalidad particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En una modalidad más particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un ciclobutilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, o 1,4-dioxanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo,

o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, o 1,4-dioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} independientemente seleccionados.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados, y R^{11} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{11} es $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^{11}

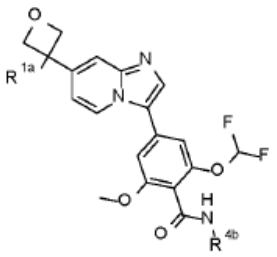
independientemente seleccionados, y R^{11} es alquilo de C1–4 sustituido con uno o más –CN o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –CN, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{11} es $-CH_2-CN$ o $-CH_2CH_2-O-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados, y R^{11} es –C(=O)–alquilo de C_{1-6}. En una modalidad particular, R^{11} es $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, o $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{11} es $-C(=O)-CH_3$.

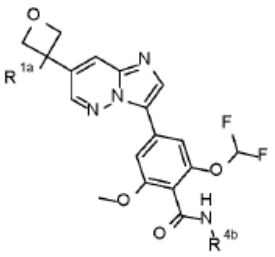
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIId, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo al cual están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende

uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R^{11} independientemente seleccionados, y R^{11} es –C(=O)–alcoxi de C_{1-6}. En una modalidad particular, R^{11} es $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, o $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{11} es $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

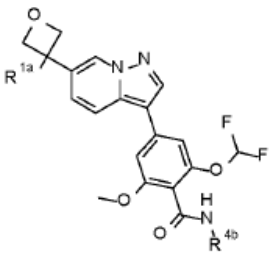
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVi, IVj, IVk, IVl, IVm, IVn, IVo, o IVp:



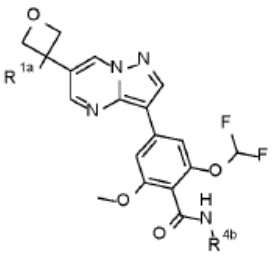
IVa



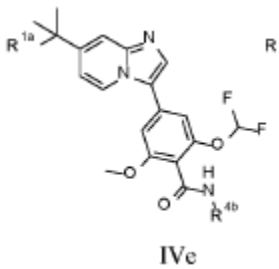
IVb



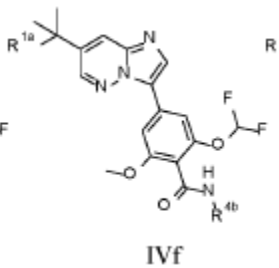
IVc



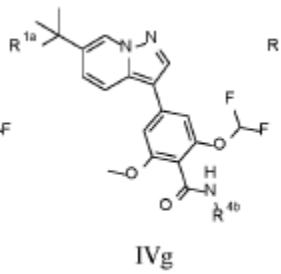
IVd



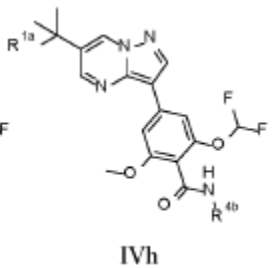
IVe



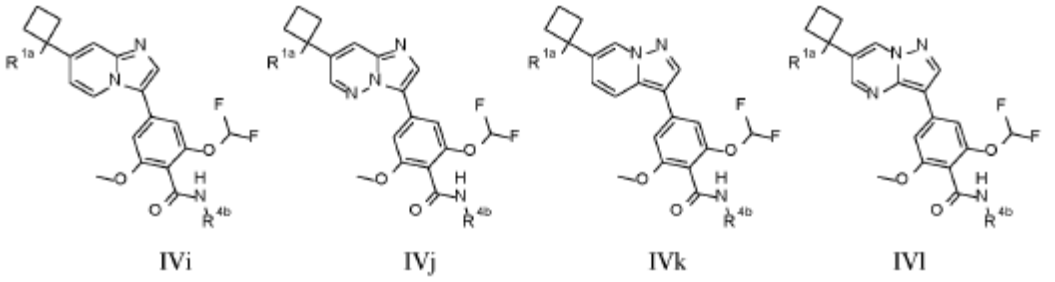
IVf



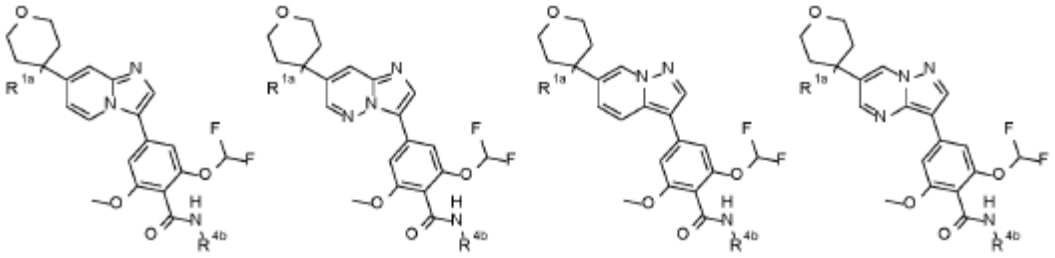
IVg



IVh



IVi IVj IVk IVl



IVm IVn IVo IVp

en donde R^{1a} y R^{4b} son como se describió antes.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados. En una modalidad particular,

R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{4b} es alquilo de C1-6 sustituido con uno, dos, o tres R^{13} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^{13} independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con un R^{13}. En una modalidad incluso más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^{13} independientemente seleccionados. En otra modalidad incluso más particular, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{13}. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, o $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{13}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados, y R^{13} es halo, –CN, –OH, alcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, o $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, cada R^{13} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, cada R^{13} es independientemente F, –CN, –OH, $-O-CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, o $-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C1–6 sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados, y R^{13} es $-NR^{19a}R^{19b}$, y cada R^{19a} y R^{19b} es como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{19a} y R^{19b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{19a} y R^{19b} es H, y el otro es alquilo de C1–4. En incluso otra modalidad particular, R^{19a} y R^{19b} son ambos alquilo de C1–4. En una modalidad más particular, uno de R^{19a} y R^{19b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, R^{19a} y R^{19b} are $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

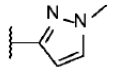
En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados, y R^{13} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{13} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{13} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, o morfolinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados, y R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad más particular, R^{13} es imidazolilo, pirazolilo, o piridinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^{13} independientemente seleccionados, y R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5– 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{13} es imidazolilo o pirazolilo, cada uno de los

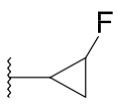
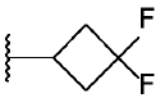
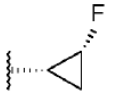
cuales está sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad más particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En aún otra modalidad más particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más $-CH_3$. En una modalidad incluso más particular, R^{13} es imidazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En otra modalidad incluso más particular, R^{13} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo,

oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un – CH_3, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular, R^{13} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un $-CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{13} es  .

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa-IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más R^{14a} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o

más R^{14a} independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{4b} es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno, dos, o tres R^{14a} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^{14a} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con un R^{14a}. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un R^{14a}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más R^{14a} independientemente seleccionados, y R^{14a} es halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{14a} es F, Cl, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14a} es F, –OH, o $-O-CH_3$. En incluso otra modalidad más particular, R^{4b} es  o  . En una modalidad más particular aún, R^{4b} es  .

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp,

en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más R^{14a} independientemente seleccionados, y R^{14a} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{14a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14a} es $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más R^{14a} independientemente seleccionados, y R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{14a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno o más F, Cl, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14a} es $-CH_3$ sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad más particular, R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno o más F o –OH

independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{14a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En aún otra modalidad más particular, R^{14a} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^{14a} es $-CH_2-O-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más R^{14a} independientemente seleccionados, y R^{14a} es $-NR^{20a}R^{20b}$, y cada R^{20a} y R^{20b} es como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, R^{20a} y R^{20b} son $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{4b} es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{4b} es oxetanilo, tietanilo, o tetrahidrofuranilo. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es oxetanilo o tetrahidrofuranilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{4b} es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el

heterocicloalquilo es sustituido con uno, dos, o tres R^{14b} independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{4b} es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^{14b} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con un R^{14b}. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es tietanilo sustituido con dos R^{14b}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados, y R^{14b} es halo, oxo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{14b} es F, Cl, oxo, –OH, – $O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14b} es F, oxo, –OH, o $–O–CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{14b} es oxo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados, y R^{14b} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{14b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14b} es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados, y R^{14b} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{14b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{14b} es alquilo de C_{1-4}sustituido con uno, dos, o tres halo, – OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad particular, R^{14b} es

alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más F, Cl, –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o – O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14b} es –CH_3 sustituido con uno o más halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{14b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno halo, –OH, o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad más particular, R^{14b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más F o –OH independientemente seleccionados. En incluso otra modalidad más particular, R^{14b} es – CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres halo, – OH, o alcoxi de C_{1-4} independientemente seleccionados. En aún otra modalidad más particular, R^{14b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular aún, R^{14b} es –CH_2F, –CHF2, –CF3, o –CH_2–OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es –$NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más R^{14b} independientemente seleccionados, R^{14b} es – $NR^{20a}R^{20b}$, y cada R^{20a} y R^{20b} es como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es

H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{20a} y R^{20b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{20a} y R^{20b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, R^{20a} y R^{20b} are $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^{20a} y R^{20b} son $-CH_3$.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I en donde Z es $-NR^{4a}R^{4b}$ y R^{4a} es como se describió previamente, o cualquiera de las Fórmulas IIIa–IVp, en donde R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4} independientemente

seleccionados. En una modalidad particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilos de C1–4 independientemente seleccionados. En otra modalidad particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5– 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más–CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$ independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4}independientemente seleccionados. En otra modalidad más particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un – CH_3. En incluso otra modalidad más particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo,

isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad más particular, R^{4b} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad incluso más particular, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo de C_{1-4}. En otra modalidad incluso más particular, R^{4b} es R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más $-CH_3$. En inclusive otra modalidad aún más particular, R^{4b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad adicional aún más particular, R^{4b} es

heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con un $-CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{4b} es imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es H.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}. En una modalidad particular, R^{1a} es $-CH_3$, –

CH_2CH_3, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionado. En una modalidad particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^6 independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, o $-CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres R^6 independientemente seleccionados.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, y R^6 es halo. En una modalidad particular, R^6 es F o Cl. En una modalidad más particular, R^{1a} es $-CHF2$ o $-CF_3$. En una modalidad más particular aún, R^{1a} es $-CF_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es como se describió

previamente. En una modalidad particular, R^{16} es H o $-S(=O)_2-$ alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^{16} es H, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular, R^{16} es H o $-S(=O)_2-CH_3$. En una modalidad más particular aún, R^{1a} es $-CH_2-OH$ o $-CH_2-O-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{16} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{16} es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ o heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y R^{21a} y R^{21b} son como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{16} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-C(=O)-NH2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-CH_2CH_3$, $-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH(CH_3)_2)_2$, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{16} es $-CH_3$ sustituido con un $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, u oxetanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, R^6 es $-O-R^{16}$, y R^{16} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{16} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{16} es oxetanilo.

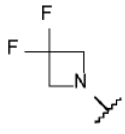
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, R^6 es $-NR^{17a}R^{17b}$, y R^{17a} y R^{17b} son como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{17a} y R^{17b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{17a} y R^{17b} son ambos alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OH$ o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra

modalidad más particular, uno de R^{17a} y R^{17b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^6 es $-NH_2$, $-NH-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, y R^6 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^6 es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad más particular, R^6 es imidazolilo, pirazolilo, o 1,2,4–triazolilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6}sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, y R^6 es heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^6 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^6 es pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más R^6 independientemente seleccionados, y R^6 es heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^6 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres F o Cl. En una modalidad más particular, R^6 es azetidinilo sustituido con uno, dos, o tres F. En una modalidad más particular aún, R^6 es 

.

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más –OH o heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{1a} es – O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un –OH, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^{1a} es –O– CH_2CH_3 sustituido con un –OH o morfolinilo.

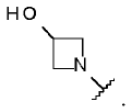
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es –C(=O)–R^7, y R^7 es como se definió previamente. En una modalidad particular, R^7 es –OH, alquilo de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^7 es –OH, –CH_3,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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es –C(=O)–R^7, R^7 es –NR^{18a}R18b, y R^{18a} y R18b son como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{18a} y R18b son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{18a} y R18b es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con un –OH o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{18a} y R18b

son ambos alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con un –OH o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{18a} y R18b es H, y el otro es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, uno de R17a y R17b es H, y el otro es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un –OH, $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O– CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular aún, R^7 es –NH2, $–NH–CH_3$, $–NH– CH_2CH_3$, $–N(CH_2CH_3)_2$, $–NH–CH_2CH_2–OH$, o $–NH–CH_2CH_2–O–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es $–C(=O)–R^7$, y R^7 es heterocicloalquilo monocíclico de 4– 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^7 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, R^7 es morfolinilo.

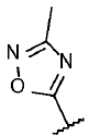
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es $–C(=O)–R^7$, y R^7 es heterocicloalquilo monocíclico de 4– 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heterocicloalquilo es sustituido con uno o más –OH. En una modalidad particular, R^7 es azetidinilo, oxetanilo,

pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres –OH. En una modalidad más particular, R^7 es azetidinilo sustituido con un –OH. En una modalidad más particular aún, R^7 es  .

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada R8a y R^{8b} son como se describió previamente. En una modalidad particular, R^{8a} y R^{8b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es –C(=O)–alcoxi de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN o –OH. En incluso otra modalidad particular, R8a y R^{8b} son ambos –C(=O)–alcoxi de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN o –OH. En una modalidad más particular, uno de R8a y R^{8b} es H, y el otro es $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad más particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres F, Cl, –CN, o –OH. En una modalidad más particular aún, R^7 es –NH2, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH-CH_2CHF_2$, $-NH-CH_2CN$, o $-NH-CH_2CH_2-OH$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En una modalidad particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad más particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVp, en donde R^{1a} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, en donde el heteroarilo es sustituido con uno o más alquilos de C_{1-4} independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$

independientemente seleccionados. En una modalidad más particular, R^{1a} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, o tetrazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con un –CH_3. En una modalidad más particular aún, R^{1a} es  .

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

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto se selecciona de:

2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-4-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida, 4-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

2,6-dimetoxi-4-[5-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]-

N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[5-[1-(cianometil)-4-piperidil]bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-(5-tetrahidropiran-4-ilbencimidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-[5-(1-metil-3-piperidil) bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

3-[1-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]bencimidazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

2,6-dimetoxi-4-[5-(3-piperidil)bencimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[5-[1-(cianometil)-3-piperidil]bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[5-(1-ciano-1-metil-etil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi- benzamida,

4-[5-(1-cianociclobutil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[5-(1-cianociclobutil)bencimidazol-1-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[5-(1-cianoetil)bencimidazol-1-il]-2,6-dimetoxi-

N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)-3,5-dimetoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-(8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

3-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

2,6-dimetoxi-4-[7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-[7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-[7-(1-metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2-[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]- 2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-etil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-etil-2,6-dimetoxi-benzamida,

N-(cianometil)-4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[7-(1-cianociclopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi- benzamida,

4-[7-(1-cianociclobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi- benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-alil-1-ciano-but-3-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-etil-6-metoxi-N-metil-benzamida,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(2-morfolinetil)benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(3-hidroxipropil)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(3-metoxipropil)benzamida,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-

metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]benzamida,

4-[7-(1-cianociclopentil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[7-(1-amino-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[7-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

3-[3-[3,5-dimetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo,

4-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-[7-(1-acetilacetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-

piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-3-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-[3-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin- 7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,2-difluoroetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-isobutil-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1,1-dioxotietan-3-il)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-[4-(3-ciclopropil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

1-[4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoil]azetidin-3-carbonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-isopropil-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1-isopropilciclopropil)-6-metoxi-benzamida, 4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-metil-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(1-etilciclopropil)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-metil-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-tetrahidrofuran-3-il-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(3,3-difluorociclobutil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-ethynil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(ciclobutilmetil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-

benzamida,

N-[1-[4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoil]azetidin-3-il]carbamato de terc-butilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[3-hidroximetil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-ciclopropiletil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida,

2-[3-[4-(3-aminoazetidin-1-carbonil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-5-metoxi-4-(2-metilazetidin-1-carbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[2-hidroximetil)azetidin-1-carbonil]-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

4-[7-(1-amino-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi- benzamida,

4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2,6-dimetoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)benzamida,

4-[7-(3-cianoazetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-(7-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2-metil-propanonitrilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-

tetrahidropiran-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzamida,

1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]ciclopropanocarboxilato de metilo,

Ácido 1-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]ciclopropancarboxílico,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(hidroximetil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(4-cianotetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6- metoxi-benzamida,

4-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(3-ciano-1-metil-azetidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-acetil-3-ciano-azetidin-3-il)imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(3-cianotetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etil-1-hidroxi-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

5-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida, N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etil-1-metoxi-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

5-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-etoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(3-cianooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2,2-difluoro-acetato de metilo,

Ácido 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-2,2-difluoro-acético,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-fluoro-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-tetrahidropiran-4-il-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-morfolinetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolin-4-carbonil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-metoxietilcarbamoil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[1-(dietilcarbamoil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(morfolinometil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(1-piperidil)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida, N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[1-dietilamino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(isopropilamino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-

benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[(isopropilamino)metil]ciclopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-pirrolidin-1-iletil)imidazo[1,2-a]piridin-3- il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[2-hidroxietil(metil)amino]etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida, N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo,

4-(7-ciclobutilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-

benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3- il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(6-fluoro-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(6-metoxi-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida, 4-(7-ciclobutil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-acetilacetidin-3-il)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-propil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-ciano-1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida, 4-[7-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxioxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-2-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-l]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-ciano-1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-2-imidazol-1-il-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(2-

hidroxietoxi)-7-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-ciano-2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]propanoato de metilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-hidroxi-1-metil-2-(1-piperidil)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-morfolin-3-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-pirrolidin-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-hidroxi-1-metil-etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-2-pirazol-1-il-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-metilmorfolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-hidroxi-1-metil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-

6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-2-metoxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1-isopropilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-acetilpirrolidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[ciclobutil(hidroxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-butil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1,3-trimetil-butil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(azetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-

ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(1-hidroxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-fluorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[1-hidroxi-2-[2-hidroxietil(metil)amino]-1-metil-etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,4-dimetilmorfolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-metoxioxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,4-dimetilmorfolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-metoxi-7-(oxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(3-clorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-1,4-dioxan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-morfolinooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(3-hidroxioxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[7-(3-fluorooxetan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2-fluorociclopropil)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-1-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[1-metil-1-(oxetan-2-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-

fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-(2-fluorociclopropil)-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-[1-(2-hidroxietoxi)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,4-dioxan-2-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-2,6-dimetoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-(1-metil-1-metilsulfonil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[6-[2-(etilamino)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridin- 3-il]-6-metoxi-benzamida, y

4-[6-(1-cianociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[6-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]-1,1-dimetil-etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-carbamoilciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-metil-1-(2-morfolinoetoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[6-(1-amino-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2,6-dimetoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-metoxi-6-(2-metoxietoxi)benzamida,

4-[6-(1-aminociclobutil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-(1-ciano-1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(2-hidroxietoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1-metil-etil]carbamato de butilo,

2-(difluorometoxi)-4-[6-[1,1-dimetil-2-(oxetan-3-iloxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-(1-hidroxiciclobutil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida, [2-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-metil-propil] metansulfonato,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-4-[6-[1-(2-hidroxietilamino)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-[1-(cianometilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5-

a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

4-[6-[1-(2,2-difluoroetilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida,

N-[1-[3-[3-(difluorometoxi)-4-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-5-metoxi-fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]ciclobutil]carbamato de metilo,

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(metilcarbamoil)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida, y

2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-4-[6-[1-(morfolin-4-carbonil)ciclobutil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]benzamida.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto se selecciona de:

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

4-[6-[2-(dietilamino)-1,1-dimetil-etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2- fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida.

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

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

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

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

En una modalidad, un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente está presente como la base libre.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es

una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es un solvato del compuesto.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

Aunque anteriormente se enumeraron en general grupos específicos para cada modalidad por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el cual varias o cada una de las modalidades de la Fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas aquí, se seleccionan de uno o más de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención incluye todas las combinaciones de tales modalidades dentro de su alcance.

Aunque anteriormente se enumeraron en general grupos específicos para cada modalidad por separado, un compuesto de la invención incluye uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan de una o más modalidades de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas enumeradas anteriormente. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las combinaciones de variables de cualquiera de las modalidades descritas dentro de su alcance.

Alternativamente, la exclusión de una o más de las

variables especificadas de un grupo o una modalidad, o combinaciones de estas, también está contemplada por la presente invención.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos metabólicamente escindibles y se transforman, por solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, aunque sin limitaciones, derivados de éster de colina y similares, ésteres de *N*–alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en sus formas ácida y de derivados ácidos, pero la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los especialistas en el arte, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido parental con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son profármacos preferidos.

En algunos casos, es deseable preparar profármacos tipo doble éster tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Son particularmente útiles los ésteres de alquilo de C1 a C8, alquenilo de C2–C8, arilo, arilo de C7–C12 sustituido y arilalquilo de C7–C12 de los compuestos de la invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Cuando se emplea como forma farmacéutica, un compuesto de la invención se administra en general como composición farmacéutica. Estas composiciones se pueden preparar de maneras bien conocidas en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo de la invención según la Fórmula I. En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad real de un compuesto de la invención que se administra la determinará un médico, a la luz de circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se desea tratar, la vía de administración elegida, el compuesto específico de la invención que se administra, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Según la vía prevista de

administración, el compuesto de la invención se formula de preferencia como composición inyectable u oral o como ungüentos, lociones o parches para administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden tener forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Lo más común, sin embargo, es que las composiciones se presenten en formas de unidad de dosis para facilitar la dosificación precisa. El término "forma de unidad de dosis" se refiere a unidades físicas discretas aptas para dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico apropiado. Las formas de unidad de dosis típicas incluyen ampollas o jeringas dosificadas con la composición líquida, o pastillas, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de la invención según Fórmula I en general es un componente menor (desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50% en peso o, de preferencia, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% en peso) y el resto se completa con varios vehículos o portadores y ayudas de procesamiento útiles para conformar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas aptas para la administración oral

pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no con amortiguadores, agentes de suspensión y dispensación, colorantes saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de la invención de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un fluidificante tal como dióxido de silicona coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como saborizante de menta o naranja.

Las composiciones inyectables en general se basan en solución salina estéril o solución salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo de la invención según Fórmula I en tales composiciones en general es un componente menor, a menudo solo corresponde aproximadamente 0.05 al 10% en peso y el resto es un portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas en general se formulan como ungüento o crema que contiene el(los)ingrediente(s) activo(s), en una cantidad que varía entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 20% en peso, de preferencia desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso, de preferencia desde aproximadamente 0.1 hasta

aproximadamente 10% en peso, y con mayor preferencia desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15% en peso. Cuando se formula como ungüento, los ingredientes activos se combinan ya sea con una base untuosa parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema aceite en agua. Estas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y, en general, incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o de la formulación. Todas las formulaciones y los ingredientes transdérmicos conocidos quedan incluidos en el alcance de la presente invención.

Un compuesto de la invención también se puede administrar con un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica se puede lograr con un parche de tipo depósito o membrana porosa, o una variedad de matriz sólida.

Los componentes que se describen en lo que precede para administración oral, inyectable o tópica de las composiciones son solo a título informativo. Otros materiales, así como también otras técnicas de procesamiento y similares se establecen en la Parte 8 de Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

Un compuesto de la invención también se puede administrar en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármacos con liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences. (Remington 1985)

Los ejemplos de formulación siguientes ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar según la presente invención. No obstante, la presente invención no se limita a las composiciones farmacéuticas siguientes.

Formulación 1 – Comprimidos

Un compuesto de la invención según Fórmula I se puede mezclar como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se puede formar en comprimidos de 240–270 mg (80–90 mg de compuesto activo de la invención según Fórmula I por comprimido) en una prensa para comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención según Fórmula I se puede mezclar como polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada de 1:1 en peso. La mezcla se puede llenar en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención según Fórmula I por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

Un compuesto de la invención según Fórmula I (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de xantana (4 mg) y la mezcla resultante se puede combinar, pasar por un tamiz de trama No. 10 de EE. UU. y luego mezclar con una solución ya hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se puede diluir benzoato de sodio (10 mg), saborizante y colorante en agua y agregarlo con agitación. Se puede agregar suficiente agua durante la agitación. Se puede agregar más agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 – Comprimidos

Un compuesto de la invención según Fórmula I se puede mezclar como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se puede formar en comprimidos de 450–900 mg (150–300 mg de compuesto activo de la invención según Fórmula I) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

Un compuesto de la invención según Fórmula I se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril amortiguada para obtener una concentración aproximada de 5 mg/ml.

Formulación 6 – Tópico

Se pueden fundir alcohol estearílico (250 g) y vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75°C y luego se puede agregar a una mezcla de un compuesto de la invención según Fórmula I (50 g), metilparabeno (0.25 g), propilparabeno (0.15 g), laurilsulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se puede agitar hasta que coagule.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina.

En otra modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa). En especial, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn,

colitis ulcerativa).

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa). En especial, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades inflamatorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades

inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa). En especial, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ej., asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa). En especial, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los Síndromes Periódicos Asociados A La Criopirina (CAPS), Fiebre Mediterránea Familiar (MF) y síndrome periódico

asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil De Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en concreto, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y la enfermedad de Still.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los Síndromes Periódicos Asociados A La Criopirina (CAPS), Fiebre Mediterránea Familiar (MF) y síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil De Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en concreto, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y la enfermedad de Still.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades autoinflamatorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los Síndromes Periódicos

Asociados A La Criopirina (CAPS), Fiebre Mediterránea Familiar (MF) y síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil De Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en concreto, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y la enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los Síndromes Periódicos Asociados A La Criopirina (CAPS), Fiebre Mediterránea Familiar (MF) y síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil De Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en concreto, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y la enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a COPD, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica,

dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojo seco, diabetes mellitus de tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria del intestino (por ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en concreto, el término se refiere a COPD, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a COPD, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojo seco, diabetes mellitus de tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria del intestino (por ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en

concreto, el término se refiere a COPD, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades autoinmunitarias, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a COPD, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojo seco, diabetes mellitus de tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria del intestino (por ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en concreto, el término se refiere a COPD, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la

invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a COPD, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojo seco, diabetes mellitus de tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad inflamatoria del intestino (por ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en concreto, el término se refiere a COPD, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus de tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

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

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. En especial, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades proliferativas, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. En especial, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad

específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. En especial, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades fibróticas. Más en concreto, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatosis hepática no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades fibróticas. Más en concreto, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatosis hepática no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En aspectos adicionales de los métodos de

tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades fibróticas, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. Más en concreto, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatosis hepática no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades fibróticas. Más en concreto, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatosis hepática no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de rechazo de trasplantes. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere al

rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejido u órganos sólidos, por ej., islotes de páncreas, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de córnea, tejido de neurona, corazón, pulmón, combinación de pulmón y corazón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades injerto contra hospedero. Más en concreto, el término se refiere a enfermedades injerto contra hospedero.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del rechazo de trasplantes. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere al rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejido u órganos sólidos, por ej., islotes de páncreas, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de córnea, tejido de neurona, corazón, pulmón, combinación de pulmón y corazón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades injerto contra hospedero. Más en concreto, el término se refiere a enfermedades injerto contra hospedero.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece rechazo de trasplante, métodos que comprenden la administración de una

cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere al rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejido u órganos sólidos, por ej., islotes de páncreas, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de córnea, tejido de neurona, corazón, pulmón, combinación de pulmón y corazón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades injerto contra hospedero. Más en concreto, el término se refiere a enfermedades injerto contra hospedero.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento del rechazo de trasplantes. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere al rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejido u órganos sólidos, por ej., islotes de páncreas, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de córnea, tejido de neurona, corazón, pulmón, combinación de pulmón y corazón, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades injerto contra hospedero. Más en concreto, el término se refiere a enfermedades injerto contra hospedero.

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

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago. En particular, el término enfermedades

que implican la deficiencia del recambio del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neuropática o neurogénica, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración como resultado de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en concreto, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece deficiencia del recambio del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica

o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neuropática o neurogénica, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración como resultado de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en concreto, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la deficiencia del recambio del cartílago. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del cartílago se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neuropática o neurogénica, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración como resultado

de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en concreto, el término se refiere a osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de malformaciones congénitas del cartílago. En particular, el término malformaciones congénitas del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en concreto, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de las malformaciones congénitas del cartílago. En particular, el término malformaciones congénitas del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en concreto, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En aspectos adicionales de los métodos de

tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece malformaciones congénitas del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término malformaciones congénitas del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en concreto, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de las malformaciones congénitas del cartílago. En particular, el término malformaciones congénitas del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en concreto, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la

profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, osteoartritis, osteodistrofia renal e hipofosfatasia. Más en concreto, el término se refiere a osteoporosis.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, osteoartritis, osteodistrofia renal e hipofosfatasia. Más en concreto, el término se refiere a osteoporosis.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece deficiencia del recambio del hueso, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis

de la afección. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, osteoartritis, osteodistrofia renal e hipofosfatasia. Más en concreto, el término se refiere a osteoporosis.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de la deficiencia del recambio del hueso. En particular, el término enfermedades que implican la deficiencia del recambio del hueso se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia hormonal, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, osteoartritis, osteodistrofia renal e hipofosfatasia. Más en concreto, el término se refiere a osteoporosis.

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

En otra modalidad, la presente invención provee el

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

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de las enfermedades asociadas a la hipersecreción

de IL-6. En particular, el término enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso cutáneo y sistémico, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn. Más en concreto, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término

enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso cutáneo y sistémico, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn. Más en concreto, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso cutáneo y sistémico, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn. Más en concreto, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis

psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de las enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso cutáneo y sistémico, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn. Más en concreto, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía del par 21, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades respiratorias. En especial, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en concreto, el término se refiere a hipertensión o fibrosis pulmonares intersticial.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades respiratorias. En especial, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en concreto, el término se refiere a hipertensión o fibrosis pulmonares intersticial.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades respiratorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En especial, el término enfermedades

respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en concreto, el término se refiere a hipertensión o fibrosis pulmonares intersticial.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias. En especial, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en concreto, el término se refiere a hipertensión o fibrosis pulmonares intersticial.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas

y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, insuficiencia de ovarios, síndrome del ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en concreto, el término se refiere a obesidad y/o diabetes de tipo II.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, insuficiencia de ovarios, síndrome del ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en concreto, el término se refiere a obesidad y/o diabetes de tipo II.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece

enfermedades endocrinas y/o metabólicas, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, insuficiencia de ovarios, síndrome del ovario poliquístico, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en concreto, el término se refiere a obesidad y/o diabetes de tipo II.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, insuficiencia de ovarios, síndrome del ovario poliquístico, fibrosis quística,

fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en concreto, el término se refiere a obesidad y/o diabetes de tipo II.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; vasoconstricción (incluso la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia vascular limitada a un solo órgano o tejido. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis o arteritis de células gigantes.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o

tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; vasoconstricción (incluso la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia vascular limitada a un solo órgano o tejido. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis o arteritis de células gigantes.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades cardiovasculares, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones

del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; vasoconstricción (incluso la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia vascular limitada a un solo órgano o tejido. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis o arteritis de células gigantes.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia

cardíaca, presión sanguínea anormal; vasoconstricción (incluso la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia vascular limitada a un solo órgano o tejido. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis o arteritis de células gigantes.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, los trastornos dermatológicos se refieren a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, recuperación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson o urticaria. Más en concreto, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, vitíligo o urticaria.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, los trastornos dermatológicos se refieren a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones

psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, recuperación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren– Larsson o urticaria. Más en concreto, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, vitíligo o urticaria.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades dermatológicas, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, los trastornos dermatológicos se refieren a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, recuperación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson o urticaria. Más en concreto, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, vitíligo o urticaria.

En una modalidad, la presente invención provee

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, los trastornos dermatológicos se refieren a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, recuperación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren– Larsson o urticaria. Más en concreto, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, vitíligo o urticaria.

En una modalidad, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis anormales. En particular, el término enfermedad asociada con angiogénesis anormales se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En otra modalidad, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis anormales. En particular, el término enfermedad asociada con angiogénesis anormales se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En aspectos adicionales de los métodos de tratamiento, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece enfermedades asociadas a angiogénesis anormales, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente para el tratamiento o profilaxis de la afección. En particular, el término enfermedad asociada con angiogénesis anormales se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en

concreto, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad específica, el otro agente terapéutico es un agente para el tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis anormales. En particular, el término enfermedad asociada con angiogénesis anormales se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en concreto, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

Los niveles de dosis de inyección varían entre 0.1 mg/kg/h hasta al menos 10 mg/kg/h, todo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 h y en especial entre 24 y 96 h. También se puede administrar un bolo de precarga de desde aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles de estado estacionario adecuados. No se espera que la dosis total máxima exceda de aproximadamente 1 g/día para un paciente humano de entre 40 y 80 kg.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones degenerativas, el régimen de tratamiento en general se extiende por muchos meses o años,

por lo que se prefiere la dosificación oral para la conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, los regímenes representativos son entre una y cuatro (1–4) dosis diarias regulares, en especial entre una y tres (1–3) dosis regulares diarias, en general una o dos (1–2) dosis regulares diarias, y con mayor frecuencia una (1) dosis regular diaria. Como alternativa a los efectos de las drogas en el largo plazo, los regímenes representativos con dosificación oral son una vez cada dos semanas, una vez por semana y una vez por día. En especial, el régimen de dosificación puede ser cada 1–14 días, en especial cada 1–10 días, más particularmente entre 1–7 días y con mayor especificidad entre 1–3 días.

Con estos patrones de dosificación, cada dosis provee desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención, con dosis específicas que proveen desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg y en especial entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 250 mg.

Las dosis transdérmicas en general se seleccionan para brindar niveles similares o más bajos en sangre que los que se obtienen con las dosis inyectables.

Cuando se usa para prevenir el inicio de una afección, se administrará un compuesto de la invención a un paciente con riesgo de presentar la afección, en general con el consejo y supervisión de un médico, en los niveles de dosis

que se describen en lo que precede. Los pacientes con riesgo de desarrollar una afección específica en general incluyen los que tienen antecedentes familiares de la afección, o los que se identificaron por pruebas o detección genética como susceptibles en particular para desarrollar la afección.

Se puede administrar un compuesto de la invención como agente activo único o se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluso otro compuesto de la invención que demuestre la misma actividad terapéutica o similar y que se determine seguro y efectiva para tal administración combinada. En una modalidad específica, la coadministración de dos (o más) agentes permite el uso de dosis significativamente menores de cada agente, y así se reducen los eventos adversos informados.

En una modalidad, se administra un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como medicamento. En una modalidad específica, la composición farmacéutica comprende además otro ingrediente activo.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo, agentes inmuno-reguladores, por ej., azatioprina, corticoides (por ej., prednisolona o dexametasona),

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

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de artritis (por ej., artritis reumatoide), los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo, analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), esteroides, DMARD sintéticos (por ejemplo, no taxativo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina) y DMARD biológicos (por ejemplo, no taxativo, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos proliferativos, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorrubicina, tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserelina, anticuerpo monoclonal anti-HER2 (por ej., Herceptin®), capecitabina, clorhidrato de raloxifeno,

inhibidores de EGFR (por ej., Iressa®, Tarceva®, Erbitux®), inhibidores de VEGF (por ej., Avastin®), inhibidor de proteasa (por ej., Velcade®), Glivec® e inhibidores de hsp90 (por ej., 17-AAG). Además, los compuestos de la invención según Fórmula I se pueden administrar en combinación con otras terapias que incluyen, a título enunciativo y no taxativo, radioterapia o intervención quirúrgica. En una modalidad específica, el trastorno proliferativo se selecciona entre cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ej., análogos de purina), agentes alquilantes (por ej., mostaza nitrogenada (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuesto de platino de la invención y otros), antimetabolitos (por ej., metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ej., dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ej., anticuerpos monoclonales anti- CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam® y Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ej., IFN-β), proteínas de unión a TNF (por ej., infliximab, etanercept o adalimumab), micofenolato, fingolimod y miriocina.

En otra modalidades, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de un rechazo de trasplante, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: inhibidores de calcineurina (por ej., ciclosporina o tacrólimus (FK506)), inhibidores de mTOR (por ej., sirólimus, everolimus), antiproliferativos (por ej., azatioprina, ácido micofenólico), corticoides (por ej., prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (por ej., anticuerpos monoclonales del receptor anti-IL-2Rα, basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti células T (por ej., globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocítica (ALG, por sus siglas en inglés)).

En una modalidades, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de asma y/o rinitis y/o COPD, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: agonistas de los receptores adrenérgicos beta2 (por ej., salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalada o en tabletas), anticolinérgicos (por ej., bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados), agonistas de β2 de acción prolongada (por ej., salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada (por ej., fluticasona o

salmeterol, budesonida o formoterol), antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ej., montelukast, zafirlukast y zileutón), inhibidores de la liberación del mediador (por ej., cromoglicato y ketotifeno), reguladores biológicos de la respuesta de IgE (por ej., omalizumab), antihistaminas (por ej., cetirizina, cinarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (por ej., oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

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

En una modalidades, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento

y/o profilaxis de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: glucocorticoides (por ej., prednisona, budesonida) agentes sintéticos inmunomoduladores modificadores de la enfermedad (por ej., metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6- mercaptopurina y ciclosporina) y agentes inmunomoduladores biológicos que modifican la enfermedad (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidades, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de SLE, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARD) tales como antimalaria (por ej., plaquenil, hidroxicloroquina), inmunosupresores (por ej., metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, drogas inmunosupresoras y analgésicos tales como Drogas antiinflamatorias no esteroides, opiáceos (por ej., dextropropoxifeno y co-codamol), opioides (por ej., hidrocodona, oxicodona, MS Contin, o metadona) y el parche transdérmico fentanilo duragésico.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de psoriasis, los agentes específicos

incluyen, a título enunciativo y no taxativo: tratamientos tópicos tales como soluciones de baño, hidratantes, cremas y ungüentos medicados que contienen alquitrán mineral, ditranol (antralina), corticoides como desoximetasona (Topicort®), fluocinonida, análogos de vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato de mofetilo, azatioprina, tacrólimus, ésteres de ácido fumárico o biológicos tales como Amevive®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Raptiva® y ustekinumab (un bloqueador de IL-12 y IL-23). Además, un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con otras terapias que incluyen, a título enunciativo y no taxativo, fototerapia, o fotoquimioterapia (por ej., psoraleno y fototerapia A ultravioleta (PUVA)).

En una modalidades, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de una reacción alérgica, los agentes específicos incluyen, a título enunciativo y no taxativo: antihistaminas (por ej., cetirizina, difenhidramina, fexofenadina, levocetirizina), glucocorticoides (por ej., prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina o antileucotrienos (por ej., montelukast o zafirlukast), anticolinérgicos y descongestivos.

Con la co-administración se incluye cualquier medio de entrega de dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como resultará evidente para el especialista en la técnica. Mientras se pueden administrar dos o más agentes simultáneos en una formulación única, es decir, como una composición farmacéutica única, esto no es esencial. Los agentes se pueden administrar en formulaciones diferentes y en momentos distintos.

PROCESOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

General

El compuesto de la invención se puede preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procesos generales. Se apreciará que, cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el especialista en la técnica mediante procesos de optimización de rutina.

Además, como resultará evidente para el especialista en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran

reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, son bien conocidos en la técnica (Wuts & Greene 2006).

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención según se definió anteriormente y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede ser preparado a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por el especialista en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos son de grado comercial y se usan tal como se reciben, sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se usan solventes anhidros comercialmente disponibles para reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera inerte. Se usan solventes de grado reactivo en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza sobre gel de sílice 60 (35–70 µm) o con cartuchos de cromatografía de vaporización instantánea Biotage® SNAP KP–NH, Biotage® SNAP Ultra, o Interchim® PuriFlash® Si HC. La cromatografía en capa delgada se realiza usando placas de gel de sílice pre-recubiertas F–254 (de 0.25 mm de espesor). Se usan separadores de fase Biotage® ISOLUTE® (por ejemplo, Cat. Nro. 120–1907–E) para la separación de fase acuosa. Los espectros de RMN ^{1}H se registran

en un espectrómetro de NRM Bruker DPX 400 (400 MHz) o un espectrómetro de NRM Bruker Avance 300 (300 MHz). Las desviaciones químicas (δ) para los espectros de RMN ^{1}H se reportan en partes por millón (ppm) respecto de tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, CHCl3 (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se proporcionan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quin), multiplete (m) y ancho (br). Los espectros de MS por electroaspersión se obtienen en un sistema de UPLC Waters Acquity H-Class acoplado a un detector UV PDA y a un espectrómetro de masa Waters SQD o SQD2. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 mm ID × 30/50 mm L; Waters Acquity UPLC CSH C18 1.7 µm, 2.1 mm ID × 50/100 mm L; Waters Acquity UPLC CSH FenilHexilo 1.7 µm, 2.1 mm ID × 100 mm L; Waters Acquity UPLC HSS PFP 1.8 µm, 2.1 mm ID × 100 mm L. Los métodos usan gradientes de ACN/H_2O con 0.1% ácido fórmico en ambas fases móviles, 0.05% NH3 en ambas fases móviles, o 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O (ajustado a pH 10 con amoníaco). La HPLC preparativa se realiza en un sistema Waters AutoPurification con detección UV y MS usando columnas Waters XBRIDGE BEH C18 OBD 30 mm ID × 100/150 mm L y gradientes de ACN/H_2O con 0.1% ácido fórmico en ambas fases móviles, 0.1% dietilamina en ambas fases móviles, 0.1% ácido fórmico en H_2O, o 10 mM NH4HCO3 en H_2O (ajustado a pH 10 con amoníaco). El calentamiento por microondas se realiza con un iniciador Biotage®.

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

Abreviatura	Definición
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ANOVA	Análisis de variación
aq.	Acuoso
ATP	adenosina 5´-trifosfato
b.i.d.	bis in die (dos veces al día)
Boc	*tert*- butiloxicarbonilo
B2pin2	4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano
br s	amplio singlete
calcd	calculado
d	Doblete
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAC	Dimetilacetamida
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	Sulfuro de dimetilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno
dppp	1,3-bis(difenil fosfino)propano
dtbpy	4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridil

Abreviatura	Definición
Et_3N	trietilamina
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq.	equivalente
h	hora
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino) metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (CAS# 148893-10-1)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i.n.	intranasal
i.p.	intraperitoneal
i-PrOH	isopropanol
$[Ir(OCH_3)(COD)]_2$	dímero (1,5-ciclooctadieno) (metoxi)iridio(I) (CAS# 12148-71-9)
$(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$	hexafluorofosfato de 4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipridina-N1,N1']bis [3,5-difluoro-2-[5-(trifluoro metil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio(III) (CAS# 870987-63-6)
i.v.	Intravenoso

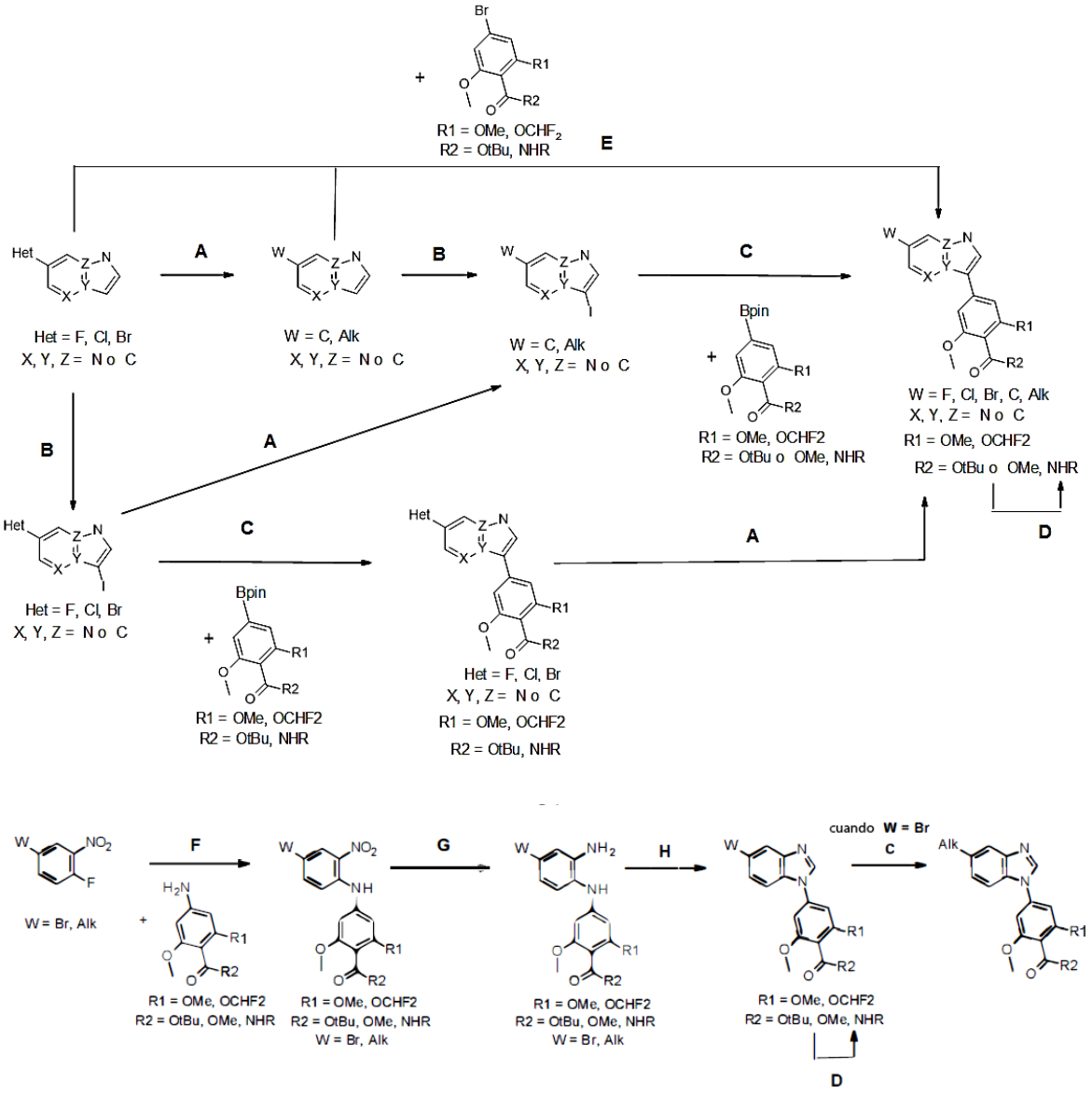
Abreviatura	Definición
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
KOAc	acetato de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
m	multiplete
MeOH	metanol
MeONa	metóxido de sodio
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol
MorDalphos	di(1-adamantil)-2-morfolinofenilfosfina (CAS# 1237588-12-3)
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil *tert*-butil éter
MW	peso molecular
MW (calcd)	peso molecular calculado
MW (obsd)	peso molecular observado
NA	no disponible
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
n-BuOH	butan-1-ol
$NiCl_2$.glyme	Complejo de cloruro de níquel(II) y éter de dimetilo de glicol (CAS# 29046-78-4)
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona

Abreviatura	Definición
obsd	observado
Pd(dppf) Cl2·DCM	1,1'-bis(sifenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (CAS# 95464-05-4)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0)
PIFA	[bis(trifluoroacetoxi)yodo] benceno (CAS# 2712-78-9)
p.o.	*per os*
ppm	partes por millón
q	cuarteto
q.d.	*quaque die (una vez al día)*
RT	temperatura ambiente
s	singlete
sat.	saturado
sc	Subcutáneo
SEM	error estándar de la media
SM	material de partida
t	Triplete
t-BuOK	tert-butóxido de potasio
td	triplete de dobletes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
tt	triplete de tripletes

PREPARACIÓN SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1. Métodos sintéticos generales

1.1 Descripción general de los métodos sintéticos



Métodos generales A: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado

Método A1: Alquilación

Método A2: Acoplamiento descarboxilativo catalizado

con paladio Método A3: Acoplamiento de Negishi

Método A4: Acoplamiento de níquel Método A5: Adición a derivado ceto Método A6: Reacción fotoquímica

Método A7: Funcionalización de piridina halogenada por metalación

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

Método general B: Yodación de compuestos heteroarilo

Método general C: Acoplamiento de Suzuki de compuestos heteroarilo Método general D: Síntesis de amidas a partir de ésteres

Método D1: Hidrólisis de éster de terc-butilo, luego acoplamiento de péptido

Método D2: Saponificación de éster de metilo, luego acoplamiento de péptido

Método general E: Activación C–H de compuestos heteroarilo

Método general F: S_NA_r de anilina di- o tri-sustituida sobre derivados de halógeno nitro fenilo o piridina

Método F1: S_NA_r de amino benzoatos disustituidos sobre derivados de halógeno nitro fenilo con LiHMDS

Método F2: S_NA_r de amino benzamidas disustituidas o benzoatos sobre derivados de halógeno nitro fenilo con NaH

Método general G: Nitro reducción

Método G1: Nitro reducción con $SnCl_2$, $2H_2O/SnCl_2$

Método G2: Nitro reducción con Zn/AcOH

Método general H: Ciclización en bencimidazol

Método general I: O-alquilación/N-alquilación

Método I1: O-alquilación Método I2: N-alquilación

Método general J: N-acilación

Método general K: Aminación reductiva

Método K1: Funcionalización de amina por aminación reductiva

Método K2: Funcionalización de cetona por aminación reductiva

Método K3: Funcionalización de aldehído por aminación reductiva

Método general L: Reducción de olefinas

Método general M: Desprotección de amina

Método M1: Desprotección de amina usando TFA

Método M2: Desprotección de amina usando HCl

Método general N: Síntesis de alcohol

Método N1: Reducción de cetona o éster

Método N_2: Adición de reactivo magnesio en cetona

Método N3: Epoxidación/secuencia de apertura de epóxido

Método general O: Ciclización de aminopiridina en imidazopiridina

Método general P: Síntesis de boronatos

Método P1: Borilación de bromuros

Método P2: Borilación por activación de C–H

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

Método general R: Difluorometilación de un intermediario fenol

Método general S: Nitración de bencilcianuros halogenados

Método general T: Fluoración de alcohol

Método general U: Oxidación de alcohol en aldehído

Método general V: Síntesis de amina por redisposición de Hofmann

Método general W: Síntesis de sales de carboxilato de potasio

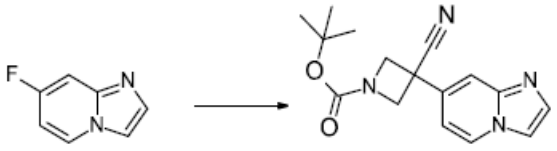
1.2 Métodos Generales

1.2.1 Método A1: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por alquilación

A una solución desgasificada de 7–fluoroimidazo[1,2–a]piridina (CAS# 1260903– 17–0; 1 eq.) y alquilnitrilo (1 a 1.5 eq.) en THF seco o tolueno bajo atmósfera inerte a –78°C o 0°C se agrega por goteo LiHMDS (1M en THF, CAS# 4039–32–1; 1.3 a 1.45 eq.) o KHMDS (0.5 M en THF, CAS# 40949–94–8; 1.3 a 1.45 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 a 18 h, se extingue con agua y se concentra hasta la sequedad. El residuo se tritura en pentano; el sólido se filtra y se seca al vacío.

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con EtOAc seguido por extracción con *n*–BuOH o no. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 96***



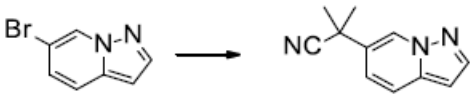
A una solución desgasificada de 7–fluoroimidazo[1,2–a]piridina (150 mg, 1.10 mmol, 1 eq.) y 1–boc–3–cianoazetidina (CAS# 142253–54–1; 301 mg, 1.65 mmol, 1.5 eq.) en tolueno seco (3 ml) bajo atmósfera inerte a 0°C se agrega por goteo KHMDS (0.5 M en THF, 2.9 ml, 1.43 mmol, 1.3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1.5 h luego a 60°C durante 3 h, se extingue con agua y salmuera, y se extrae con EtOAc y luego *n*–BuOH. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.2 Método A2: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por acoplamiento decarboxilativo

catalizado con paladio

A una solución de haluro de heteroarilo (1 eq.) en 1,3,5-trimetilbenceno bajo atmósfera inerte se agrega la correspondiente sal de ácido carboxílico de potasio (2 eq.), 4,5- bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (CAS# 161265-03-8; 0.06 eq.) y dímero de cloruro de alilpaladio (CAS# 12012-95-2; 0.02 eq.) o alternativamente Xantphos Pd G4 (CAS# 1621274-19-8; 0.05 eq.). La mezcla de reacción se agita a 140°C durante 30 min a 6 h, luego se enfría hasta RT y se filtra sobre Dicalite™, se enjuaga con EtOAc, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice. Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra directamente al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 171***



En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de N_2, a una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS# 1264193-11-4; 10 g, 50 mmol, 1 eq.) en 1,3,5- trimetilbenceno (74 ml) se agregan ácido 2-ciano-2-metil-propanoico de potasio **Int. 170** (15 g, 99 mmol, 2 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.8 g, 3.0 mmol, 0.06 eq.) y dímero de cloruro de alilpaladio (370 mg, 0.99 mmol, 0.02 eq.). La mezcla de

reacción se agita a 140°C durante 30 minutos, luego se enfría hasta RT y se filtra sobre Dicalite™, se enjuaga con EtOAc y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar el intermediario deseado.

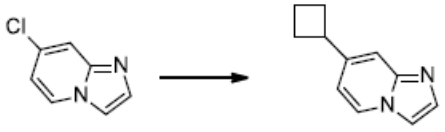
1.2.3 Método A3: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por acoplamiento de Negishi

En un frasco sellado bajo atmósfera de N_2 se introducen el compuesto heteroarilo halogenado (1 eq.) y DMAC o THF. La solución resultante se desgasifica y luego se agregan catalizador Pd-PEPPSI™-IPent (CAS# 1158652-41-5; 0.1 eq.) o alternativamente ioduro de cobre (CAS# 7681-65-4; 0.1 eq.) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4; 0.05 eq.). La solución resultante se desgasifica antes de la introducción de una solución de haluro de alquilzinc (0.94 a 3 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C durante 2 a 18 h, luego se filtra sobre Clarcel® y se concentra al vacío. El residuo se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea.b

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se agita durante 1 h, se filtra sobre Clarcel® y se extingue con una solución saturada de NH_4Cl. La solución

se agita durante 30 minutos antes de la adición de una solución de 2N NaOH y extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de Na2S2O3 al 10%, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 127***



En un frasco sellado se colocan 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0.65 mmol, 1 eq.) y THF (0.5 ml). La solución resultante se desgasifica y luego se agrega catalizador Pd- PEPPSI™-IPent (CAS# 1158652-41-5; 52 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq.). La solución resultante se desgasifica antes de la introducción de una solución de bromociclobutil zinc (0.5 M en THF, CAS# 1019205-65-2; 4 ml, 1.96 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C durante 18 h y luego se filtra sobre Clarcel® y se concentra al vacío. El residuo se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

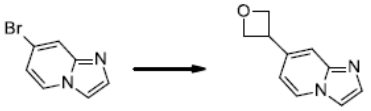
1.2.4 Método A4: funcionalización del compuesto

heteroarilo halogenado mediante acoplamiento de níquel

En un frasco sellado bajo atmósfera de N_2 se introducen DMAC desgasificado, compuesto heteroarilo halogenado (1 eq.), el bromuro de alquilo (1.5 a 2 eq.), $NiCl_2$.glima (CAS# 29046-78-4; 0.05 a 0.1 eq.), **Int. 230** (0.05 a 0.1 eq.), ioduro de sodio (CAS# 7681-82-5; 0.25 eq.), polvo de zinc (CAS# 7440-66-6; 2 eq.) y TFA (CAS# 76-05-1; 0.1 eq.). La solución resultante se calienta hasta 60°C durante 1 a 18 h luego, se filtra sobre Clarcel®, se lava con EtOAc y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se filtra sobre Clarcel®. El filtrado se extingue con agua o una solución acuosa de amoníaco al 5%, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 142***



En un frasco sellado bajo atmósfera de N_2 se introducen DMAc desgasificado, 7- bromoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 808744-34-5; 300 mg, 1.52 mmol, 1 eq.), 3-bromooxetano (CAS# 39264-79-3; 253 µl, 3.05 mmol, 2 eq.), NiCl2.glima (34 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq.), ligando **Int. 230** (36 mg, 0.15 mmol,

0.1 eq.), ioduro de sodio (57 mg, 0.38 mmol, 0.25 eq.), polvo de zinc (199 mg, 3.05 mmol, 2 eq.) y TFA (12 µl, 0.15 mmol, 0.1 eq.). La solución resultante se calienta hasta 60°C durante 1 h, luego se filtra sobre Clarcel® y se lava con EtOAc. El filtrado se extingue con una solución acuosa de amoníaco al 5% y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

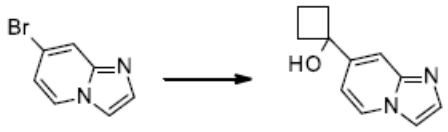
1.2.5. Método A5: funcionalización del compuesto heteroarilo halogenado por medio de la adición del derivado ceto

A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 808744-34-5; 1 eq.) en THF seco bajo atmósfera inerte a 0°C se agrega una solución de iPrMgCl.LiCl (1.3 M en THF, CAS# 745038-86-2; 3 eq.). La solución resultante se deja calentar hasta RT, se agita a RT durante 1.5 a 2 h, y luego se enfría hasta 0°C antes de agregar por goteo la correspondiente cetona o amida de Weinreb (4 a 6 eq.) en solución en THF. La solución resultante se agita a RT durante 4 a 48 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea en fase inversa.

Elaboración alternativa: La solución se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se

secan sobre $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 141***



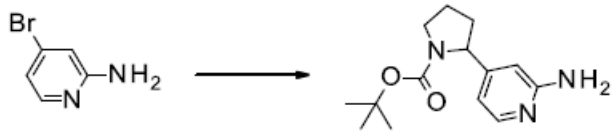
A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1 g, 5.07 mmol, 1 eq.) en THF seco (3 ml) bajo atmósfera de N_2 a 0°C se agrega una solución de iPrMgCl.LiCl (1.3 M en THF,11.7 ml, 15.2 mmol, 3 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 1.5 h, y luego se enfría hasta 0°C antes de agregar por goteo ciclobutanona (CAS# 1191-95-3; 1.9 ml, 25.4 mmol, 5 eq.) en solución en THF (10 ml). La solución resultante se agita a RT durante 4 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.6. Método A6: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por reacción fotoquímica

En un frasco sellado que contiene una solución de 2-amino-4-bromopiridina (CAS# 84249-14-9; 1 eq.), al

correspondiente ácido carboxílico (2 eq.) y Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 2 eq.) en DMF seca se agregan NiCl2.glima (CAS# 29046-78-4; 0.2 eq.), dtbpi (CAS# 72914-19-3; 0.15 eq.) y (Ir[dF(CF3)ppi]2(dtbpi))PF6 (CAS# 870987-63-6; 0.01 eq.). La mezcla resultante se desgasifica durante 15 min, luego el frasco se sella y se irradia a 34 W durante 48 a 72 h. La mezcla de reacción luego se concentra hasta la sequedad, el residuo se diluye con una solución de 2N NaOH o una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 150***



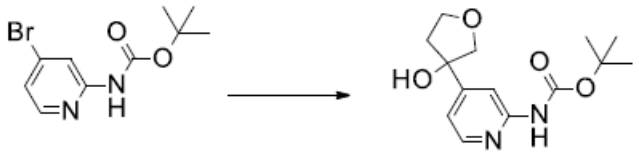
En un frasco sellado que contiene una solución de 2-amino-4-bromopiridina (138 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), N-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina (CAS# 15761-39-4; 345 mg, 1.6 mmol, 2 eq.) y Cs_2CO_3 (521 mg, 1.6 mmol, 2 eq.) en DMF seca (1 ml) se agregan NiCl2.glima (35 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq.), dtbpi (32 mg, 0.12 mmol, 0.15 eq.) y (Ir[dF(CF3)ppi]2(dtbpi))PF6 (9 mg, 0.008 mmol, 0.01 eq.). La mezcla resultante se desgasifica durante 15 min, luego el frasco se sella y se irradia a 34 W durante 48 h. La mezcla de reacción luego se concentra hasta la

sequedad, el residuo se diluye con una solución de 2N NaOH y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.7. Método A7: Funcionalización de piridina halogenada por metalación

A una solución de derivado de bromo piridina (1 eq.) en THF seco bajo atmósfera inerte a −78°C se agrega una solución de metil-litio (1.6 M en Et_2O, CAS# 917-54-4; 1.2 eq.). La solución resultante se agita a −78°C durante 15 min, luego se agrega una solución de nBuLi (2.5 M en hexano, CAS# 109-72-8; 1.2 eq.). Alternativamente se agrega solo nBuLi. Luego de agitar a −78°C durante 15 min, se introduce una solución de la correspondiente cetona (1.2 a 3 eq.). La solución resultante se deja calentar hasta RT durante 10 min, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 178***



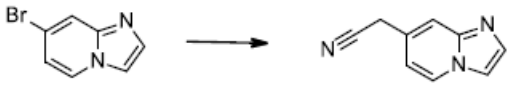
A una solución de 2-(Boc-amino)-4-bromopiridina (CAS# 207799-10-8; 400 mg, 1.46 mmol, 1 eq.) en THF seco (4.5 ml) bajo atmósfera inerte a -78°C se agrega metil-litio (1.6 M en Et_2O, 1.1 ml, 1.76 mmol, 1.2 eq.). La solución resultante se agita a -78°C durante 15 min, luego se agrega una solución de nBuLi (2.5 M en hexano, 0.7 ml, 1.76 mmol, 1.2 eq.). Luego de agitar a -78°C durante 15 min, se introduce una solución de 4,5-dihidro-3(2*H*)-furanona (CAS# 22929-52-8; 378 mg, 4.39 mmol, 3 eq.). La solución resultante se deja calentar hasta RT durante 10 min, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.8. Método A8: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por acoplamiento / degradación de Suzuki

A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 808744-34-5; 1 eq.) en DMSO y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (CAS# 928664-98-6; 1.1 eq.), bajo atmósfera de N_2 se agregan agua y fluoruro de potasio (CAS# 7789-23-3; 3 eq.). La solución resultante se desgasifica y se agrega aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464- 05-4; 0.10 eq.). La mezcla se agita a 90-135°C durante 3 a 18 h. La mezcla de reacción se enfría a RT y se filtra sobre Dicalite™. El

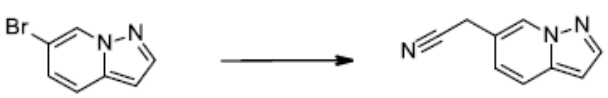
filtrado se diluye con salmuera y agua, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta la sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 62***



A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1.3 g, 6.6 mmol, 1 eq.) en DMSO (47 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1.4 g, 7.3 mmol, 1.1 eq.), bajo atmósfera de N_2 se agregan agua (20 ml) y fluoruro de potasio (1.15 g, 19.8 mmol, 3 eq.). La solución resultante se desgasifica y se agrega aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (483 mg, 0.66 mmol, 0.10 eq.). La mezcla se agita a 130°C durante 3.5 h, y luego a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfría a RT y se filtra sobre Dicalite™. El filtrado se diluye con salmuera y agua, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta la sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el intermediario deseado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 207***



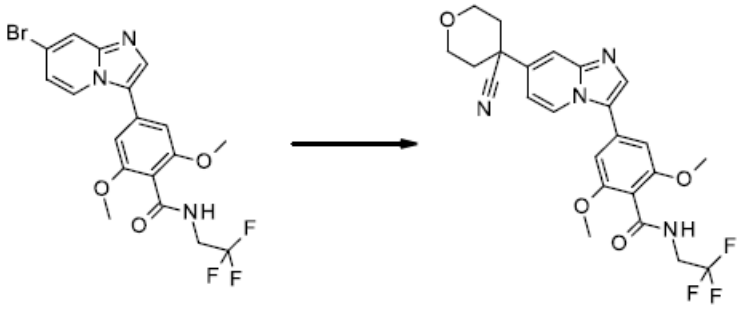
A una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (600 mg, 3.0 mmol, 1 eq.) en DMSO (21 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (650 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq.), agua (9 ml) y fluoruro de potasio (530 mg, 9.1 mmol, 3 eq.). La solución resultante se desgasifica y se agrega aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (230 mg, 0.30 mmol, 0.10 eq.). La mezcla se agita a 135°C durante 18 h, luego se enfría a RT y se filtra sobre Dicalite™. El filtrado se diluye con salmuera y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran hasta la sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.9. Método A9: Funcionalización de compuesto heteroarilo halogenado por acoplamiento con un derivado de organolitio

En un matraz de fondo redondo previamente desgasificado con N_2 que contiene BINAP (CAS# 98327-87-8; 0.15 eq.) y Pd2dba3 (CAS# 51364-51-3; 0.075 eq.) se agrega THF desgasificado (0.24 ml). La suspensión resultante se agita bajo N_2 durante 20 min. En un matraz separado se diluye bromuro (1.0 eq.) y carbonitrilo (2 a 3 eq.) con éter ciclopentilmetílico. La solución resultante se desgasifica burbujeando N_2 a través de la solución durante 10 min. La suspensión previa de

catalizador se agrega luego a la solución de reactivos por medio de una jeringa y se agrega LiHMDS por goteo (solución 1M en THF, 2 a 3 eq.) a RT. La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C durante 3 h, y luego se agita a RT durante 18 h. La solución de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o por HPLC preparativa luego se recristaliza en ACN caliente, se filtra, se lava con ACN y Et_2O, y se seca para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 107***



En un matraz de fondo redondo previamente desgasificado con N_2 que contiene BINAP (CAS# 98327-87-8; 10 mg, 0.016 mmol, 0.15 eq.) y Pd2dba3 (CAS# 51364-51-3; 7.4 mg, 0.008 mmol, 0.075 eq.) se agrega THF desgasificado (0.24 ml). La suspensión resultante se agita bajo N_2 durante 20 min. En un matraz separado se diluye bromuro **Int. 36** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) y tetrahidropiran-4-carbonitrilo (CAS# 4295-99-2; 36

mg, 0.33 mmol, 3 eq.) con éter ciclopentilmetílico (0.63 ml). La solución se desgasifica burbujeando N_2 a través de la solución durante 10 min. La suspensión previa de catalizador luego se agrega a la solución de reactivos por medio de una jeringa. A la mezcla resultante se agrega por goteo LiHMDS (solución 1M en THF, 0.33 ml, 0.33 mmol, 3 eq.) a RT. La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C durante 3 h, y luego se agita a RT durante 18 h. La solución de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa y luego se recristaliza en ACN caliente, se filtra, se lava con ACN y Et_2O, y se seca para proporcionar el compuesto deseado.

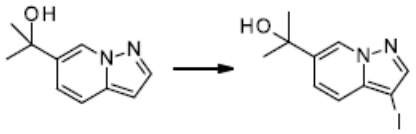
1.2.10. Método B: Yodación de compuesto heteroarilo

A una solución de compuesto heteroarilo (1 eq.) en ACN o DMF bajo atmósfera de N_2 se introduce *N*-yodosuccinimida (CAS# 516-12-1; 1.1 a 1.2 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 18 h o a 60°C durante 1 a 18 h hasta que se completa totalmente. La mezcla de reacción se extingue con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% y se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran. El residuo se usa directamente en el siguiente paso sin purificación adicional o

se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

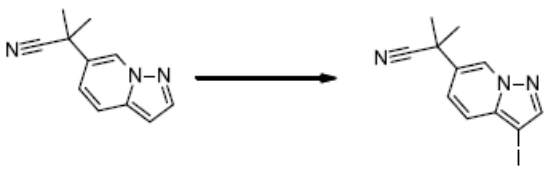
Elaboración alternativa: Cuando la reacción se lleva a cabo en DMF, la mezcla de reacción se extingue con agua, el precipitado formado se filtra y se seca al vacío para proporcionar el compuesto yodo heteroarilo deseado.

Síntesis ilustrativa de Int. 190



A una solución del **Int. 191** (80 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) en ACN (2.3 ml) bajo atmósfera de N_2 se introduce *N*-yodosuccinimida (118 mg, 0.50 mmol, 1.1 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran. El residuo se usa directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

*Síntesis ilustrativa de **Int. 169***



A una solución del **Int. 171** (5.0 g, 27.0 mmol, 1 eq.)

en DMF (50 ml) bajo atmósfera de N_2 se introduce *N*-yodosuccinimida (7.3 g, 32.4 mmol, 1.2 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue con agua (150 ml), el precipitado formado se filtra y se seca al vacío para proporcionar el compuesto yodo heteroarilo deseado.

1.2.11. Método C: Acoplamiento de Suzuki de compuestos heteroarilo

Un reactor a presión o un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se carga con bromuro de heteroarilo o derivado de ioduro (1 eq.), ácido borónico o ácido borónico pinacol éster (1.2 a 1.5 eq.), una base (Cs_2CO_3, K_2CO_3, o KF, 1.3 a 3 eq.) y mezcla de solvente de dioxano/agua: 4/1 o 3/1 o mezcla de solvente de DMF/agua: 4/1. La mezcla se calienta hasta 100°C, se desgasifica con N_2 luego catalizador Pd (Pd(PPh3)4 CAS# 14221-01-3; aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM, CAS# 95464-05-4; o Xphos Pd G3 CAS# 1445085-55-1; 0.07 a 0.2 eq.) se agrega, o se desgasifica con N_2 o Ar a RT antes de la adición del catalizador de Pd. La mezcla se agita a 90 a 100°C durante 5 min a 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío o no, y se diluye en EtOAc o DCM y agua o una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se filtra sobre arena o Dicalite™ o no. La mezcla es luego se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran, o

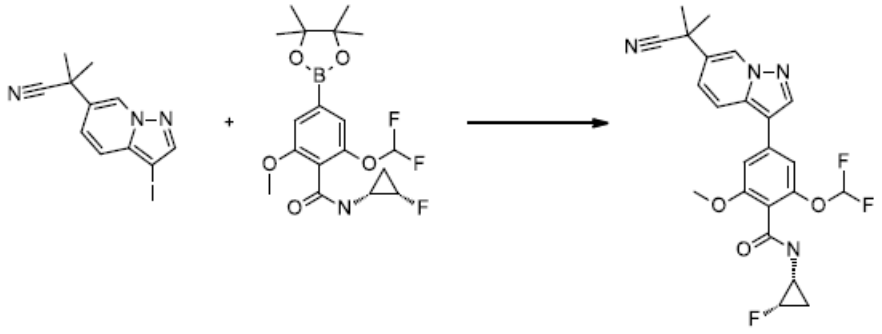
se hacen pasar a través de un separador de fases, y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se filtra sobre Celite o Dicalite™, se lava con EtOAc, y se concentra al vacío. El residuo se purifica directamente por cromatografía de vaporización instantánea, o se diluye con agua y EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran, o se hacen pasar a través de un separador de fases, y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se concentra al vacío y luego se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se hacen pasar a través de un separador de fases, y luego se concentran al vacío. El residuo se toma en ACN o DCM caliente, y el material insoluble se filtra para proporcionar el compuesto deseado.

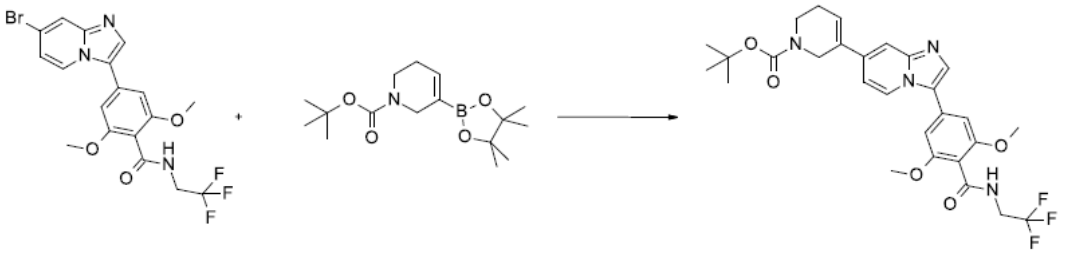
Elaboración alternativa 3: La mezcla de reacción se concentra al vacío, luego se diluye en DMSO y se purifica por HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 219***



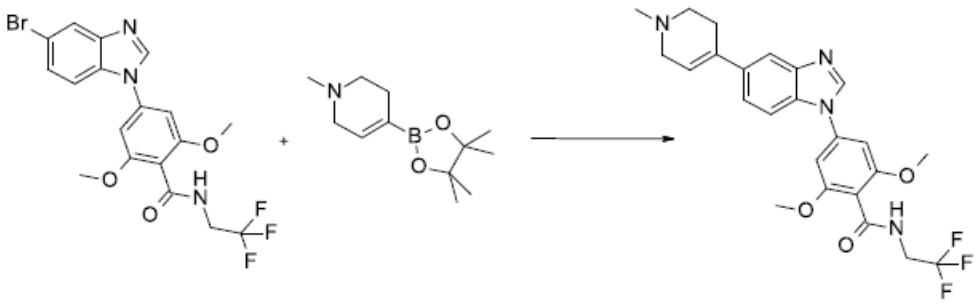
En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de N_2 que contiene una solución de 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanonitrilo **Int. 169** (10 g, 32.1 mmol,1 eq.) en una mezcla desgasificada 4/1 de 1,4-dioxano (178 ml) y agua (52 ml) se agregan **Int. 8** (14.2 g, 35.4 mmol, 1.1 eq.), Cs_2CO_3 (32 g, 96 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (2.8 g, 3.2 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 90°C durante 30 min, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran sobre Celite y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el **Comp. 219.**

Síntesis ilustrativa del ***Int. 59***



A una solución de bromuro **Int. 36** (75 mg, 0.16 mmol, 1 eq.), boronato (CAS# 885693-20-9; 43 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq.), Cs_2CO_3 (156 mg, 0.48 mmol, 3 eq.) en una mezcla de dioxano/agua 4/1 (2 ml) se agrega $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (104 mg, 0.32 mmol, 2 eq.) La mezcla de reacción se agita a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye en DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 90/10 a 20/80) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 60***



A una solución agitada de bromuro **Int. 33** (75 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) y el correspondiente boronato (CAS# 454482-11-2; 43 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq.) en dioxano desgasificado (2 ml) se agrega Cs_2CO_3 (104 mg, 0.32 mmol, 2 eq.) en H_2O (0.5 ml). La mezcla se desgasifica con argón durante 10 min y se agrega $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y se diluye en DCM y agua. Las capas orgánicas

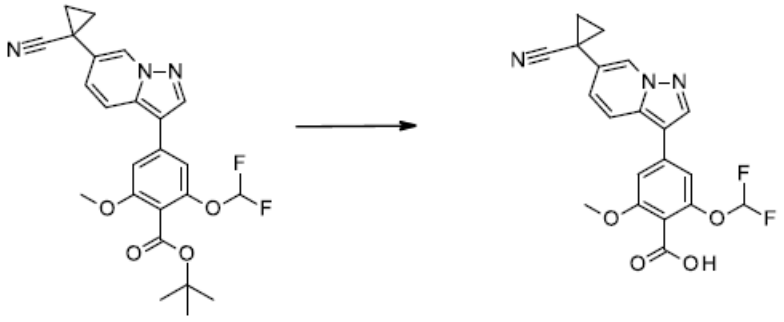
combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran, y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

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

1.2.12.1. D1i: Hidrólisis de terc-butiléster

Una solución de terc-butil éster (1 eq.) en una mezcla DCM/TFA (4/1 a 9/1) se agita a RT durante 4 a 18 h. La mezcla de reacción luego se diluye con tolueno y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 204***



Una solución de 4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de terc-butilo **Int. 203** (115 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) en una mezcla 8/2 de DCM/TFA (1.6 ml/0.4 ml) se agita a RT durante 3.5 h. La mezcla de reacción se concentra, se tritura con tolueno y se concentra bajo presión

reducida para proporcionar el intermediario ácido deseado.

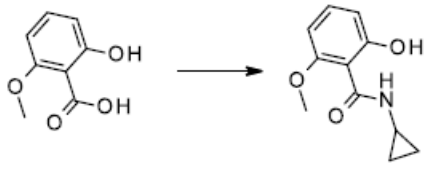
1.2.12.2 D1ii: Acoplamiento peptídico

Un matraz se carga con el derivado ácido carboxílico (1 eq.), DMF anhidra o DMSO o DCM, HATU (1.2 a 2 eq.), DIPEA (3 a 10 eq.). La mezcla se agita durante 5 a 15 min a RT y luego se agrega la amina o amina clorhidrato o sulfonato (1.1 a 4.8 eq.). La mezcla se agita a RT durante 1 a 72 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, luego se diluye con agua o una solución saturada de $NaHCO_3$ o NH_4Cl, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera o no, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, y se filtran, o se hacen pasar a través de un separador de fases, y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Elaboración alternativa 1: La mezcla se concentra al vacío, se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o un cartucho de fase invertida C18 Biotage® para proporcionar el derivado de amida deseado.

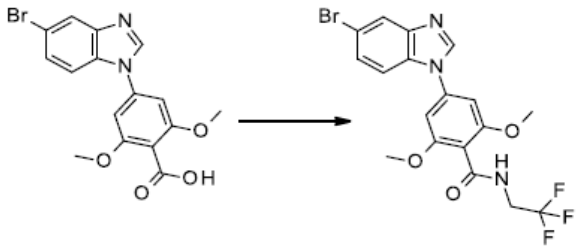
Elaboración alternativa 2: Cuando la reacción se realiza en DMSO, la mezcla de reacción se purifica directamente por HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 5***



Se disuelve ácido 6-metoxisalicílico (CAS# 3147-64-6; 10 g, 0.06 mmol, 1 eq.) en DMF (50 ml), se agrega HATU (33.93 g, 0.09 mmol, 1.5 eq.), seguido 15 min después por ciclopropilamina (CAS# 765-30-0; 10.18 g, 0.18 mmol, 3 eq.), y DIPEA (34.55 g, 0.26 mmol, 4.5 eq.). La mezcla de reacción se deja en agitación a RT durante 18 h; luego se agrega 1 eq. de HATU, 2 eq. de ciclopropilamina y 2 eq. de DIPEA. La mezcla de reacción se agita a RT durante 6L8 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones recolectadas se concentran al vacío y se trituran dos veces con MeOH/Et_2O. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

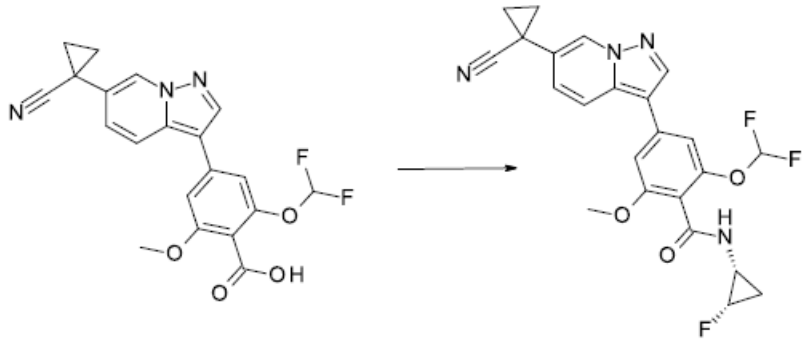
Síntesis ilustrativa del ***Int. 33***



Se carga un matraz con **Int. 32** (0.3 g, 0.795 mmol, 1 eq.), HATU (332 mg, 0.874 mmol, 1.1 eq.), DMF anhidra (9 ml) y DIPEA (0.4 ml, 2.39 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita a RT durante 10 min y luego se agrega 2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato (CAS# 373-88-6; 216 mg, 1.6 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita a RT hasta el día siguiente. Luego de la evaporación de la DMF, el residuo se divide entre EtOAc y agua. La capa

acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el intermediario deseado.

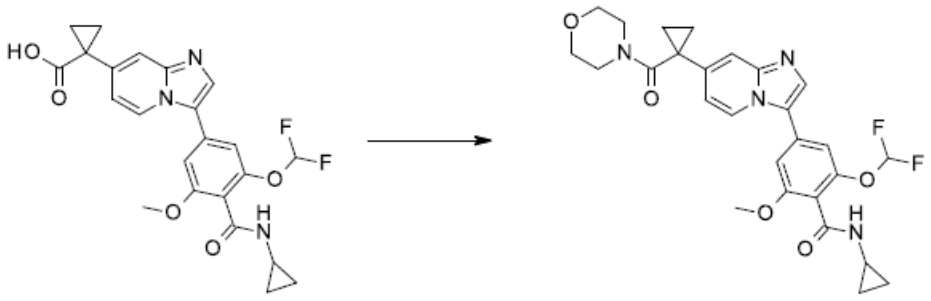
Síntesis ilustrativa del ***Comp. 235***



A una solución de ácido 4-[6-(1-cianociclopropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico **Int. 204** (95 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) y HATU (105 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.) en DCM anhidra (2 ml) se agrega DIPEA (121 µl, 0.69 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 5 min y se agrega 4-metilbencensulfonato de (1*R*,2*S*)-2- fluorociclopropanamina (CAS# 143062-84-4; 64 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 45 min, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrae con EtOAc (*3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea en una columna

Biotage SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 20/80) para obtener el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 141***



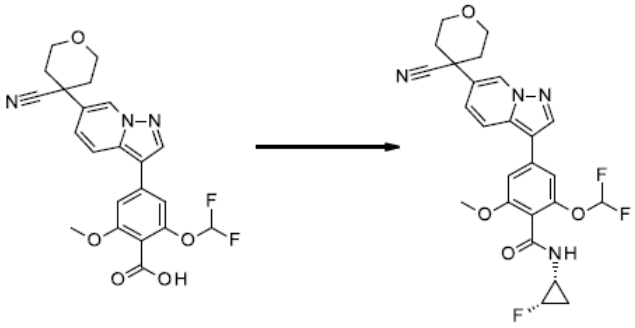
A un frasco que contiene **Comp. 114** (30 mg, 0.066 mmol, 1 eq.), se agregan HATU (50 mg, 0.13 mmol, 2 eq.), DMSO anhidro (1 ml) y DIPEA (46 µl, 0.26 mmol, 4 eq.). La mezcla se agita a RT durante 10 min y luego se agrega morfolina (CAS# 110-91-8; 15 µl, 0.13 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita a RT durante 1 h y luego se purifica directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.12.3 D1iii: Síntesis de amida a través de cloruro de acilo

A una solución del derivado de ácido carboxílico (1 eq.) en DCM a 0°C se agrega cloruro de oxalilo (1.2 eq.) y una gota de DMF. La solución resultante se agita a 0°C durante 1 h, luego se diluye con tolueno y se concentra. El residuo obtenido se disuelve en DCM a 0°C, y se agrega DIPEA (6 eq.) y la amina correspondiente (1.3 eq.). La mezcla se agita a 0°C durante 1 h, se diluye con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con

DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y luego se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 243***



A una solución de ácido 4-[6-(4-cianotetrahidropiran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoico **Int. 231** (180 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) en DCM (2 ml) se agrega una gota de DMF y cloruro de oxalilo (0.24 ml, 0.48 mmol, 1.2 eq.) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h, y luego se concentra y se co-evapora con tolueno 2 veces. El sólido beige resultante se disuelve en DCM (2 ml) y se agrega DIPEA (0.420 ml, 2.41 mmol, 6 eq.) y (1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropanamina 4-metilbencensulfonato (0.523 mmol, 0.132 g, 1.3 eq.) por goteo. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, se concentran al vacío y el residuo se

purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/4). El sólido blanco resultante se disuelve en ACN/H_2O, se concentra y finalmente se seca al vacío durante 18 h para proporcionar el compuesto deseado.

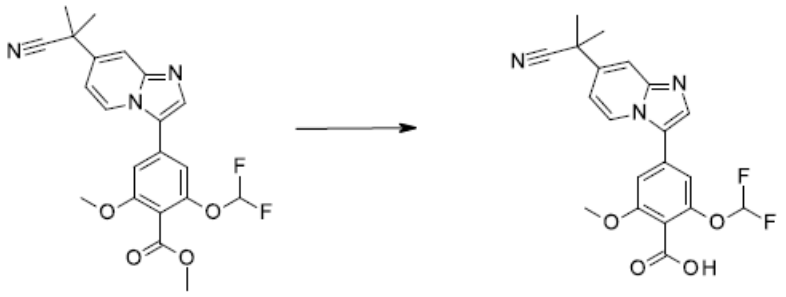
1.2.13. Método D2: Síntesis del compuesto amida a partir del intermediario metil éster (secuencia: D2i luego D1ii descrita antes)

1.2.13.1 D2i: Saponificación de metil éster

A una solución de derivado de metil éster (1 eq.) en MeOH o una mezcla de MeOH/THF (1:1) se agrega una solución de 2N NaOH (5 a 20 eq.) o NaOH en pelotillas (15 eq.) y agua. La solución resultante se agita a RT o 75°C durante 1 a 72 h. Luego de enfriarse hasta RT, los solventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, el pH se ajusta hasta un pH ácido con HCl (2N o 6N). La suspensión resultante se filtra. El precipitado se lava con agua y/o DCM y ACN, y se seca al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

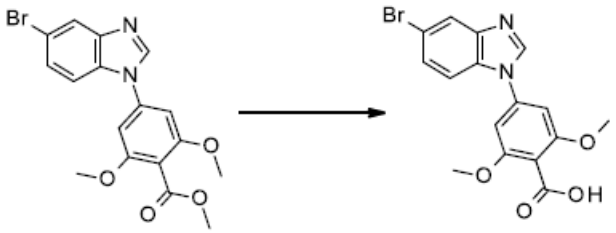
Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se extingue con una solución de 1N HCl hasta que el pH se ajusta a 2 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ o se hacen pasar a través de un separador de fases, y se concentran al vacío.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 232***



A una solución de derivado de metil éster **Int. 78** (855 mg, 2.06 mmol, 1 eq.) en una mezcla MeOH/THF (1:1, 24 ml) se agrega NaOH en pelotillas (1.23 g, 30.9 mmol, 15 eq.) y agua (5 ml). La solución resultante se calienta a 75°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, los solventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, el pH se ajusta hasta un pH ácido con HCl 2 N, y la suspensión resultante se agita a RT durante 10 min. La suspensión se filtra, el precipitado se lava con agua y DCM y CAN, y se seca al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 32***



Una mezcla de 4-(5-bromobencimidazol-1-il)-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo **Int. 31** (82 g, 210 mmol, 1 eq.), MeOH (450 ml), THF (550 ml) y 2N NaOH (550 ml, 1100 mmol, 5.2 eq.) se agita a 75°C durante 18 h. Luego de enfriarse hasta

RT, los solventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua (800 ml). El pH se ajusta de 12.4 a 1.6 con una solución de 6N HCl. La suspensión resultante se agita a 2°C durante 30 minutos y luego se filtra. La torta se lava con agua (800 ml) y se deja en el embudo bajo succión durante 20 min para proporcionar un sólido de color rojo oscuro. El sólido se seca en un horno de vacío a 45°C durante 2 h para proporcionar el intermediario deseado.

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

El derivado de imidazopiridina (1 eq.), el derivado de bromo (0.6 a 1.5 eq.) y KOAc (2 a 3 eq.) se suspenden en DMAC seco o DMSO, la mezcla se desgasifica con N_2 antes de agregar aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4, 0.03 a 0.1 eq.). Alternativamente, todos los reactivos se suspenden en solvente seco y desgasificado, o todos los reactivos se suspenden en solvente seco. La mezcla se agita a 90-120°C durante 1 a 18 h. La mezcla de reacción se enfría hasta RT y se purifica directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

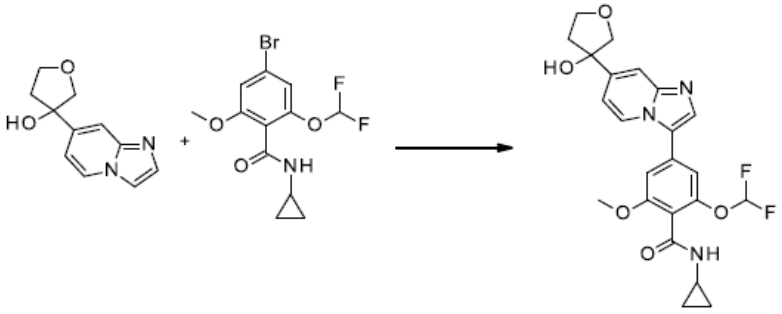
Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se

diluye o no con EtOAc o DCM, también se puede agregar agua. La suspensión resultante se filtra sobre Celite® o arena, o se hace pasar a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo en bruto luego se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 3: La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ o agua, se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua luego salmuera y se secan (sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro), se filtran y se concentran al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 213***



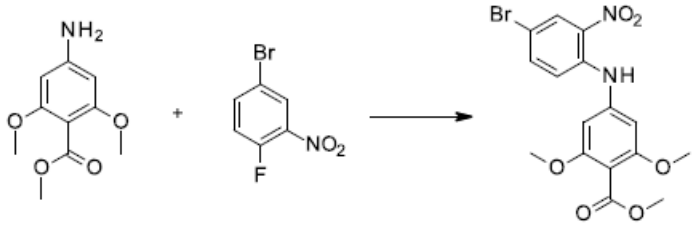
El derivado de imidazopiridina **Int. 176** (40 mg, 0.20 mmol, 1 eq.), el derivado de bromo **Int. 4** (99 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), KOAc (38 mg, 0.39 mmol, 2 eq.) y aducto $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 16 mg, 0.019 mmol, 0.1 eq.) se suspenden en DMAC seco, y la mezcla se desgasifica con N_2. La mezcla se agita a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción

se enfría hasta RT, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el **Comp. 213.**

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

Una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (CAS# 3956-34-1; 1 eq.) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (CAS# 364-73-8; 1 eq.) en THF se enfría a 0°C bajo N_2. Luego se agrega LiHMDS (solución 1M en THF, CAS# 4039-32-1; 2.3 eq.) por goteo durante 2 h. La reacción se extingue con agua. El THF se evapora, y el resto de la mezcla de reacción se deja en agitación a 3°C durante 18 h. A la mezcla de reacción, se le agrega 2N HCl lentamente mientras se agita rápido, y la mezcla se agita durante 1 h a 3°C. El precipitado se filtra, luego se seca en un horno de vacío a 45°C y 20 mbar durante 5 h para proporcionar el intermediario deseado.

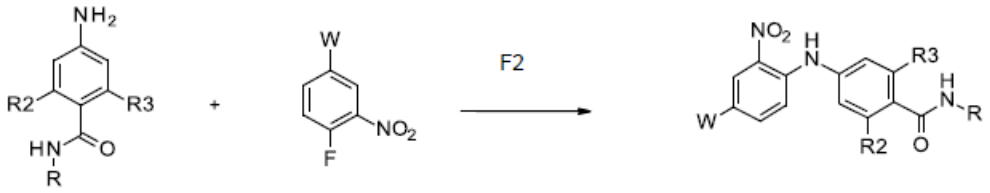
Síntesis ilustrativa del ***Int. 29***



Una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (40 g, 189.4 mmol, 1 eq.) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (23.3 ml, 189.4 mmol, 1 eq.) en THF (1 L) se enfría a 0°C bajo N_2. Luego se agrega LiHMDS (solución 1M en THF, 435.6

ml, 435.6 mmol, 2.3 eq.) por goteo durante 2 h. La reacción se extingue con agua (800 ml). El THF se evapora, y el resto de la mezcla de reacción se deja en agitación a 3°C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le agrega 2 M HCl (600 ml) lentamente mientras se agita rápido, y la mezcla se agita durante 1 h a 3°C. El precipitado se filtra y luego se seca en un horno de vacío a 45°C y 20 mbar durante 5 h para proporcionar el compuesto deseado.

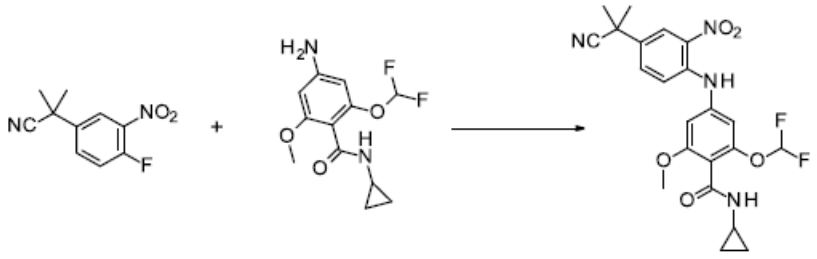
1.2.16. Método F2: S_NA_r de amino benzamida disustituida o benzoato sobre derivado de halógeno nitro fenilo con NaH



A una solución de amino benzamida disustituida o 4-amino-2,6-disustituido-benzoato de metilo (1 a 1.1 eq.) en THF anhidro, colocada bajo atmósfera de argón se agrega derivado de fluoro nitro (1 a 1.7 eq.). La mezcla se enfría a 0°C y se agrega NaH (CAS# 7646-69-7; 3 eq.) en porciones. La mezcla se agita a 0°C durante 10 min y luego a RT durante 18 h. La mezcla es se enfría hasta 0°C, se extingue con agua o una solución saturada de NH_4Cl, se diluye con EtOAc o DCM y agua, una solución saturada de NH_4Cl o salmuera, y se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan o se lavan con

salmuera y luego se secan (Na_2SO_4 o $MgSO_4$), se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice proporciona el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 41***



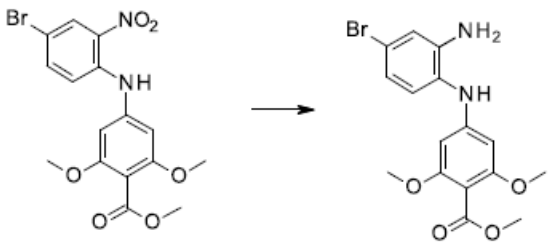
A una solución del **Int. 28** (82 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (2 ml), desgasificada con N_2 y luego colocada bajo atmósfera de argón, se le agrega el Int. **38** (69 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se enfría a 0°C y se agrega NaH (36 mg, 0.90 mmol, 3 eq.). La mezcla se calienta hasta RT y se agita a RT durante 18 h. La mezcla se enfría hasta 0°C, se extingue con una solución saturada de NH_4Cl, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH 100/0 a 99/1) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.17. Método G1: Nitro reducción con $SnCl_2$, $2H_2O/SnCl_2$

Una mezcla de derivado de nitroanilina (1 eq.),

cloruro de estaño(II) dihidratado (CAS# 10025-69-1; 2.3 eq.) y cloruro de estaño(II) (CAS# 7772-99-8; 1.7 eq.) en EtOH se agita a reflujo durante 2 h. Luego de la reducción completa a amina mostrada por monitoreo de UPLC, se agrega ortoformiato de trimetilo (CAS# 149-73-5; 4 eq.) lentamente a la mezcla y la agitación continúa a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría hasta RT y se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con una solución de 2N NaOH. La suspensión formada (manteca de estaño) se filtra. Las capas se separan. A la capa orgánica se le agrega una solución saturada de $NaHCO_3$. Nuevamente se forma la suspensión. A la suspensión se le agrega 20% NaOH (exotérmica). Las capas se dejan separar durante 18 h. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y se filtra. Todos los residuos de filtración se lavan con EtOAc, se combinan con las capas acuosas, y las capas se separan. Las capas orgánicas se combinan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspende en Et_2O, se agita durante 30 minutos y se filtra. La torta se deja en el embudo bajo succión durante 20 min para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 30***



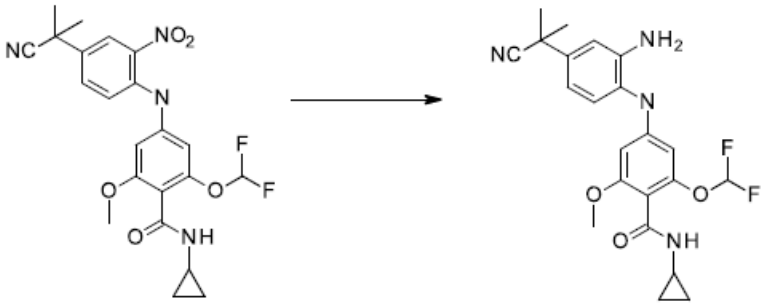
Una mezcla del **Int. 29** (148.2 g, 360.4 mmol, 1 eq.), cloruro de estaño(II) dihidratado (188 g, 833.1 mmol, 2.3 eq.) y cloruro de estaño(II) (116.2 g, 612.8 mmol, 1.7 eq.) en EtOH (1800 ml) se agita a reflujo durante 2 h. Después de la reducción completa a amina mostrada por monitoreo de UPLC, se agrega ortoformiato de dimetilo (157.7 ml, 1441.5 mmol, 4 eq.) lentamente a la mezcla y la agitación continúa a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría hasta RT y se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en EtOAc (1400 ml) y se lava con una solución de 2N NaOH (600 ml). La suspensión formada (manteca de estaño) se filtra (se deja en filtración durante 18 h). Las capas se separan. A la capa orgánica se le agrega una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1000 ml). Nuevamente se forma la suspensión. A la suspensión se le agrega 20% NaOH (2000 ml). Las capas se dejan separar durante 18 h. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y se filtra. Todos los residuos de filtración se lavan con EtOAc, se combinan con las capas acuosas, y las capas se separan. Las capas orgánicas se combinan y se concentran hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspende en Et_2O (500 ml), se agita durante 30 minutos y se filtra. La torta se deja en el embudo bajo succión durante 20 min para proporcionar el **Int. 30**.

1.2.18. Método G2: Nitro reducción con Zn/AcOH

A una solución de derivado de nitroamino (1 eq.) en AcOH glacial agitada a RT o reflujo se introduce polvo de zinc

en porciones (CAS# 7440-66-6; 5 a 11.1 eq.). La mezcla resultante se agita (75°C o reflujo) durante 10 min a 1 h. (la finalización de la reacción se monitorea por TLC y/o UPLC-MS)). La mezcla de reacción se enfría hasta RT, se filtra sobre Clarcel® luego de la dilución en EtOAc o tolueno, o sin dilución, se enjuaga con EtOAc o tolueno o AcOH o EtOAc y tolueno. El filtrado se evapora hasta la sequedad, y el derivado diamino se usa como tal en el siguiente paso o el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea y se usa en el siguiente paso.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 42***



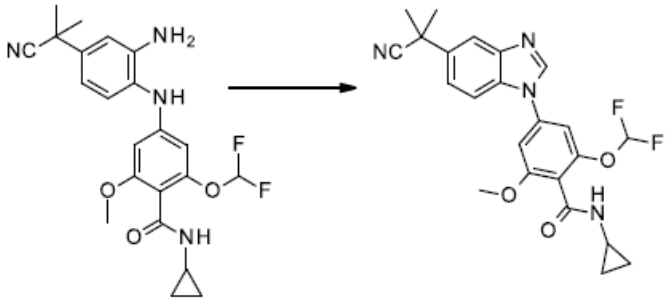
A una solución del **Int. 41** (75 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en AcOH glacial (1 ml) agitada a 75°C se introduce polvo de zinc (105 mg, 1.6 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se agita a 75°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría hasta RT, se filtra sobre un taco de Dicalite™, y se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío para obtener el compuesto deseado.

1.2.19. Método H: Ciclización en bencimidazol

A una solución del derivado de diamino (1 eq.) en

MeOH se introduce ácido *p*- toluensulfónico o ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (CAS# 6192-52-5; 0.2 a 0.6 eq.) o AcOH (0.2 a 1 eq.) y ortoformiato de trimetilo (CAS# 149-73-5; 3 a 5 eq.). La mezcla resultante se agita hasta 75°C-reflujo (30 min a 18 h) y se enfría hasta RT. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o se extrae con agua/EtOAc y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 12***



A una solución del intermediario **Int. 42** (69 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 ml) se introduce AcOH (10 µl, 0.133 mmol, 0.2 eq.) y ortoformiato de trimetilo (88 µl, 0.80 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se agita hasta 75°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.20. Método I1: O-alquilación

A una solución de alcohol (1 eq.) en THF o DMF o DMAc

a 0°C bajo atmósfera inerte o no se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 1.2 a 1.3 eq.), y la mezcla se agita durante 15 min. Luego se agrega ioduro de metilo (CAS# 74-88-4; 1.2 a 2 eq.) o ioduro de etilo (CAS# 75-03-6; 2 eq.), y la mezcla de reacción se calienta hasta RT y se agita durante 1 a 72 h. La mezcla de reacción luego se concentra hasta la sequedad, se diluye con agua y DCM. La fase acuosa se extrae con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

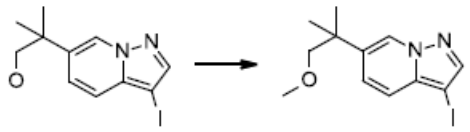
Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre un desecante, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se extingue con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con cloroformo seguido por EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre un desecante, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto deseado. La capa acuosa luego se alcaliniza con una solución de 2N NaOH y se vuelve a extraer con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre un desecante, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 3: La mezcla de reacción se

extingue con agua y luego se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 214***



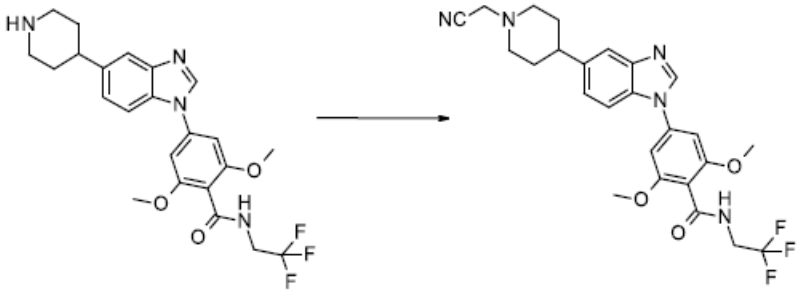
A una solución de alcohol **Int. 208** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) en DMF (1.6 ml) a 0°C se agrega NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 16 mg, 0.40 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se agita durante 15 min. Luego se agrega ioduro de metilo (29 µl, 0.48 mmol, 1.5 eq.), y la mezcla de reacción se calienta hasta RT y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción luego se extingue con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre un desecante, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 60/40) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.21. Método I2: Alquilación de amina

A una solución agitada de derivado de amina (1 eq.) en ACN o EtOH o DCM se agregan carbonato de potasio (CAS# 584-08-7; 2 a 3 eq.) y el correspondiente derivado de halógeno (1.1 a 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT o 90°C durante 18 a 72 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con DCM

y agua, y la capa orgánica se separa, se concentra al vacío o se agrega una solución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 4***



A una solución agitada del **Comp. 3** (40 mg, 0.09 mmol, 1 eq.) en ACN (2 ml) se agregan carbonato de potasio (25 mg, 0.16 mmol, 2 eq.) y 2-bromoacetonitrilo (CAS# 590- 17-0; 8 µl, 0.09 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 72 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con DCM y agua. La capa orgánica se separa y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.22. Método J: N-acilación

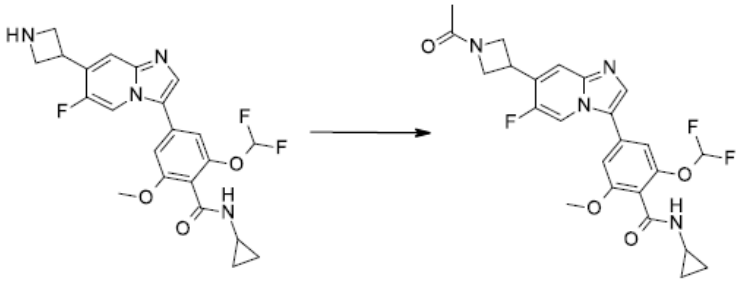
A una solución de derivado de amina (1 eq.) en DCM a 0°C o RT se agregan sucesivamente Et_3N (1.5 a 3 eq.) y cloruro de acetilo (CAS# 75-36-5; 1 eq. a 3 eq.) o anhídrido acético (CAS# 108-24-7; 1.2 eq.). La mezcla resultante se calienta

hasta RT y se agita durante 18 a 72 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 1: Cuando se forma un precipitado, la solución se filtra y el sólido resultante se seca al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

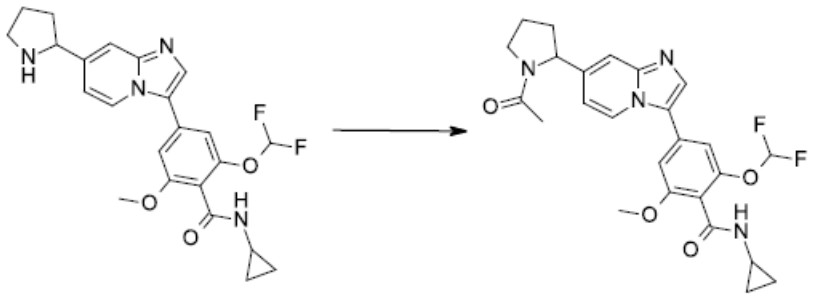
Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con DCM y una solución de 2N NaOH. La capa orgánica se separa a través de un separador de fases y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 169***



A una solución del **Int. 265** (44 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agregan Et_3N (40 µl, 0.24 mmol, 3 eq.) seguido por cloruro de acetilo (6 µl, 0.08 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. Se forma un precipitado, se filtra y se seca al vacío para proporcionar el **Comp. 169.**

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



A una solución del **Comp. 188** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agregan Et_3N (24 µl, 0.17 mmol, 1.5 eq.) seguido por anhídrido acético (13 µl, 0.13 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con DCM y una solución de 2N NaOH. La capa orgánica se separa a través de un separador de fases y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 94/6) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.23. Método K1: Funcionalización de amina por aminación reductiva

A una solución del derivado de amina (1 eq.) en MeOH o DCM se agregan formaldehído (37% en agua, CAS# 50-00-0; 5 eq. a 5.5 eq.) y NaBH4 (CAS# 16940-66-2; 10 eq.) o $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 1.5 eq.). La mezcla se agita a RT durante 1 a 18 h. La mezcla de reacción se extingue con agua, y los solventes se concentran hasta la sequedad. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto

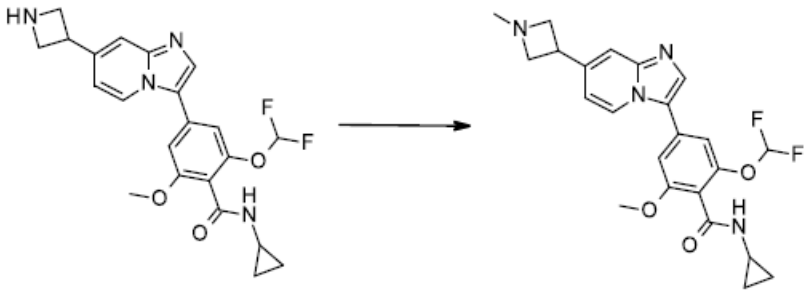
deseado.

Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se extingue con una solución de 2N NaOH y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, se concentran, y el residuo se recristaliza en ACN caliente.

Elaboración alternativa 3: La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

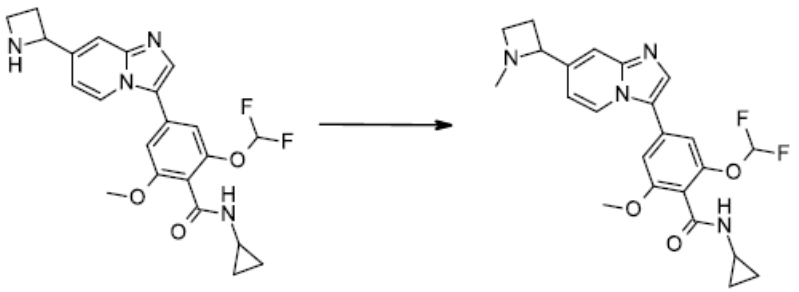
Síntesis ilustrativa del ***Comp. 91***



A una solución del **Int. 89** como sal de clorhidrato (120 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 ml) se agregan

formaldehído (37% en agua, 100 µl, 1.31 mmol, 5.5 eq.) y NaBH4 (90 mg, 2.39 mmol, 10 eq.). La mezcla se agita a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se extingue con agua, se concentra, y el residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 204***



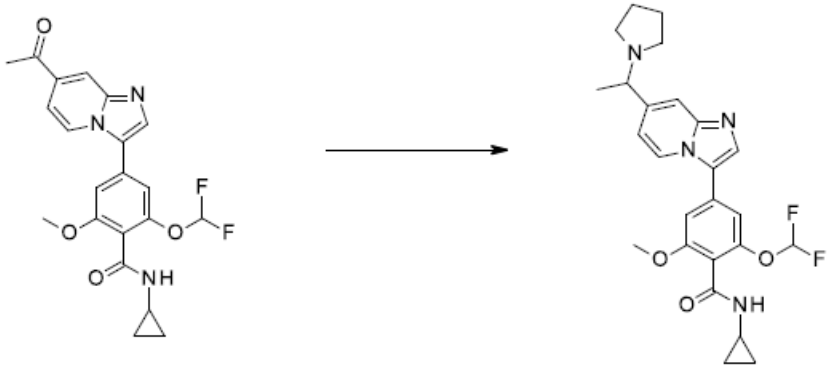
A una solución del **Comp. 203** (36 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) se agregan formaldehído (37% en agua, 32 µl, 0.42 mmol, 5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (27 mg, 0.13 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10 luego EtOAc/MeOH 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.24. Método K2: Funcionalización de cetona por aminación reductiva

A una solución del derivado de amina (1.5 eq.) en

THF se agregan el derivado de cetona (1 eq.) y $Ti(OEt)_4$ (CAS# 3087-36-3; 1.5 eq.). Cuando el derivado de amina es sal de clorhidrato, se agrega DIPEA (1.5 eq.) a la amina, la mezcla se agita durante 15 min, y luego se agregan la cetona y $Ti(OEt)_4$. La mezcla resultante se agita a 65°C durante 18 h, luego se enfría hasta RT y se agrega NaBH3CN (CAS# 25895-60-7; 2.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 4 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$, se vierte en agua, se agita durante 1 h a RT, se filtra a través de un taco de Dicalite™, y el filtrado se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se filtran a través de un separador de fases, y se concentran. El residuo se purifica por HPLC preparativa o por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 153***



A una solución de pirrolidina (CAS# 123-75-1; 1.5 eq.) en THF (2 ml) se agregan la cetona **Int. 76** (60 mg, 0.14

mmol, 1 eq.) y $Ti(OEt)_4$ (CAS# 3087-36-3; 45 µl, 0.22 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 65°C durante 18 h, luego se enfría hasta RT, y se agrega NaBH3CN (CAS# 25895-60-7; 20 mg, 0.32 mmol, 2.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 4 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$, se vierte en agua, se agita durante 1 h a RT, se filtra a través de un taco de Dicalite™, y el filtrado se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se filtran a través de un separador de fases, y se concentran. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

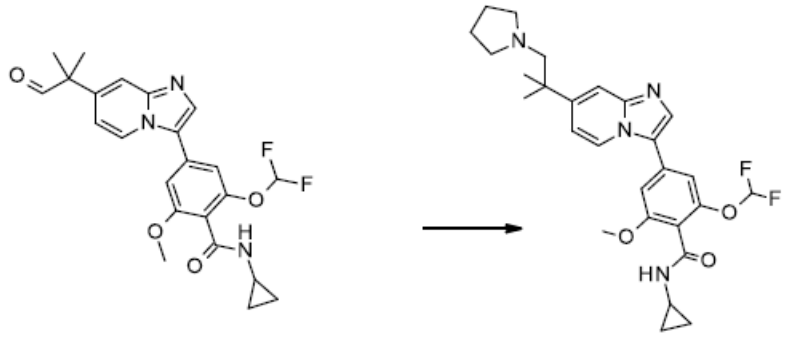
1.2.25. Método K3: Funcionalización de aldehído por aminación reductiva

A una suspensión del derivado de aldehído (1 eq.) y unos pocos mg de $MgSO_4$ en MeOH con una gota de AcOH se agrega la amina (4 a 6 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h o a 65°C durante 5 h -18 h. Luego se agrega NaBH3CN (CAS# 25895-60-7; 3 eq. a 6 eq.), y la suspensión resultante se agita a 65°C durante 1 a 48 h. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad. El residuo se purifica por HPLC preparativa.

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se extingue con agua y una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran, y el residuo se

purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 161***



A una suspensión del aldehído **Int. 130** (30 mg, 0.068 mmol, 1 eq.) y unos pocos mg de $MgSO_4$ en MeOH (2 ml) con una gota de AcOH se agrega pirrolidina (CAS# 123-75-1; 34 µl, 0.41 mmol, 6 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 18 h. Luego se agrega NaBH3CN (26 mg, 0.41 mmol, 6 eq.), y la suspensión resultante se agita a 65°C durante 48 h. La mezcla de reacción se extingue con agua y una solución saturada de Na2CO3 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10 luego DCM/MeOH/Et_3N 90/10/1) para proporcionar el compuesto deseado.

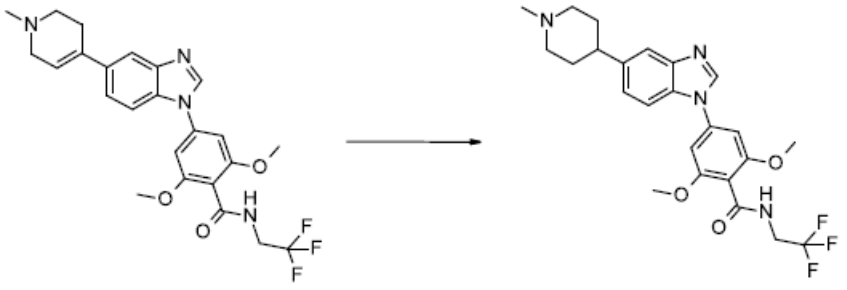
1.2.26. Método L: Reducción de olefinas

A una solución de compuesto insaturado (1 eq.) en MeOH o una mezcla de MeOH: THF 1/1 bajo argón o N_2 se agrega ya sea Pd/C 5% (0.1 eq.), Pd/C 10% (20% en peso) o $Pd(OH)_2$

(0.2 eq.). La suspensión resultante se desgasifica y se llena con hidrógeno. La reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 a 72 h. La mezcla de reacción luego se filtra sobre un filtro sintético o sobre un taco de Dicalite™ o Clarcel®, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se filtra sobre un taco de Dicalite™, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice. Las fracciones combinadas se concentran al vacío y luego se redisuelven en DCM. Se agrega resina SPM 32 y la suspensión resultante se agita durante 1 h. La resina se filtra y el filtrado se concentra al vacío para obtener el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 1***



A una solución del **Int. 53** (56 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 ml) bajo N_2 se agrega Pd/C 5% (26 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.). La suspensión resultante se desgasifica y se llena con hidrógeno. La reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno

durante 18 h. La mezcla de reacción luego se filtra sobre un filtro sintético, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.27. Método M1: Desprotección de amina usando TFA

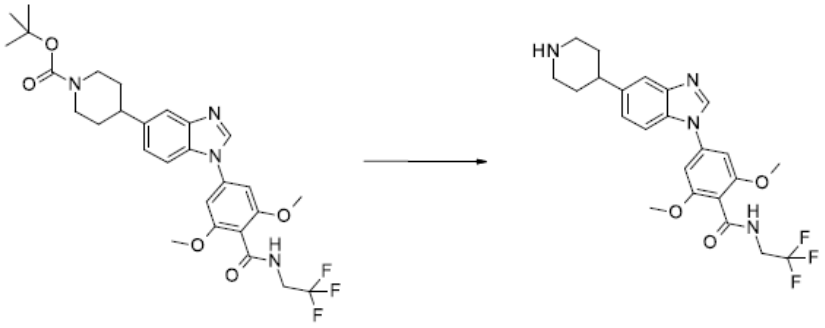
A una solución agitada de derivado de amina *N*-Boc protegida (1 eq.) en DCM se agrega TFA (mezcla de DCM/TFA: 10/1 a 1/1). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1 a 18 h hasta la finalización total. La mezcla de reacción se diluye en tolueno, se concentra al vacío, se diluye con DCM o EtOAc y una solución saturada de Na_2CO_3 o salmuera, y la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, se concentra al vacío, y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea para proporcionar el compuesto deseado.

Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se diluye en tolueno, se concentra al vacío y se usa directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Elaboración alternativa 2: La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con EtOAc o DCM y agua, y la capa orgánica se separa, se alcaliniza con una solución de 2N NaOH (pH 10-11), y se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran, se concentran al vacío y se usan como tales sin purificación

adicional.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 3***

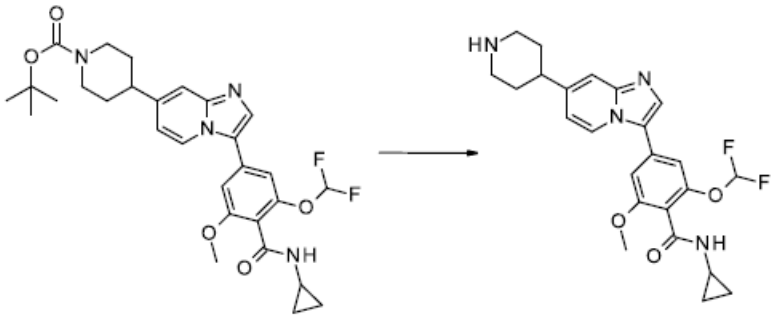


A una solución agitada del **Comp. 2** (80 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) se agrega TFA (0.2 ml). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad, y luego se diluye con DCM y una solución saturada de Na2CO3. La capa orgánica se separa y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar, después de la concentración al vacío, el compuesto deseado.

1.2.28. Método M2: Desprotección de amina usando HCl

A una solución agitada de derivado de amina *N*–Boc protegida (1 eq.) en DCM/MeOH (mezcla 2/1 a 1/1) se agrega HCl 4N en dioxano (mezcla de DCM/HCl 50/50). La mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se usa como tal sin purificación adicional o se purifica por cromatografía de vaporización instantánea para proporcionar el compuesto esperado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 66***



A una solución agitada del **Comp. 60** (180 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml)/MeOH (1 ml) se agrega HCl 4N en dioxano (1.5 ml). La mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

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

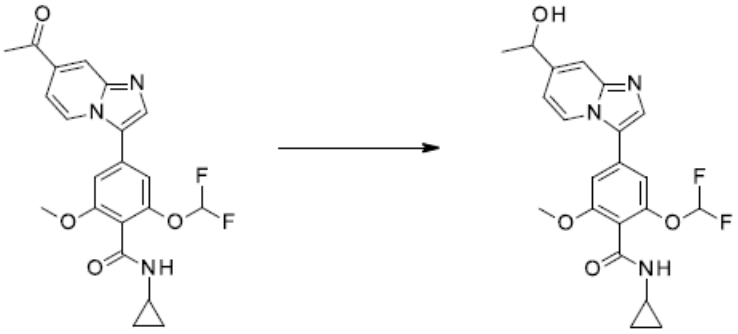
A una solución de derivado de cetona o éster (1 eq.) en MeOH o una mezcla de MeOH/EtOH 1/1 o MeOH/THF 1/1 a 0°C o RT bajo atmósfera inerte o no se agrega borohidruro de sodio (CAS# 16940-66-2; 0.9 eq. a 10 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 30 minutos a 18 h. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de agua o una solución saturada de NH_4Cl y opcionalmente una solución 1N HCl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran al vacío. El residuo luego se proporciona como

tal o se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Elaboración alternativa 1: La mezcla de reacción se concentra directamente al vacío y se purifica por HPLC preparativa.

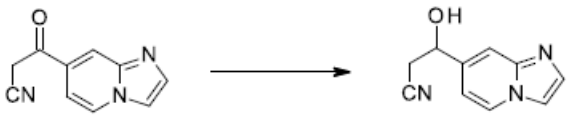
Elaboración alternativa 2: La mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de agua y una solución 1N HCl y se concentra. El residuo luego se tritura con una mezcla de pentano/Et_2O, el precipitado se filtra y se seca.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 140***



A una solución de cetona **Int. 76** (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) en una mezcla de MeOH/EtOH 1/1 (6 ml) a RT se agrega borohidruro de sodio (9 mg, 0.24 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 30 min. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de agua y una solución 1N HCl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 143***



A una solución de cetona **Int. 144** (100 mg, 0.54 mmol, 1 eq.) en MeOH (6 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se agrega borohidruro de sodio (17 mg, 0.45 mmol, 0.9 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de agua y una solución 1N HCl, y se concentra. El residuo es se tritura con una mezcla de pentano/Et_2O, el precipitado se filtra y se seca para proporcionar el **Int. 143**.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 209***



A una solución de éster **Int. 210** en una mezcla de MeOH/THF (3.2 ml/3.2 ml) bajo atmósfera inerte se agrega cuidadosamente borohidruro de sodio (97 mg, 2.6 mmol, 2 eq.). La mezcla blanca resultante se agita a RT durante 18 h, se extingue a 0°C con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, y se concentran al vacío. El residuo luego se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc

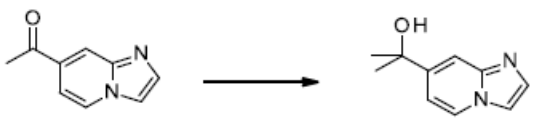
100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

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

A una solución de derivado de cetona o éster (1 eq.) en THF desgasificado seco (o no) a 0°C o −78°C bajo atmósfera inerte se agrega el bromuro o cloruro de alquil magnesio (1 eq. a 10 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 2.5 a 20 h. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Elaboración alternativa: La mezcla de reacción se extingue a 0°C mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y agua, y se concentra al vacío. El residuo se diluye en agua y un amortiguador de fosfato a pH 6.2 y se extrae con una mezcla de EtOAc/*n*-BuOH 8/2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

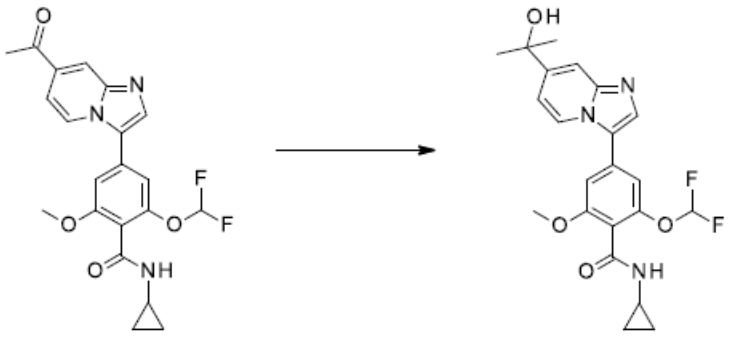
Síntesis ilustrativa del ***Int. 106***



A una solución de 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iletanona (CAS# 1036991-50-0; 500 mg, 3.12 mmol, 1 eq.) en THF

seco (30 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se le agrega por goteo bromuro de metil magnesio (1M en THF, CAS# 75-16-1; 9.4 ml, 9.37 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 2.5 h. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 57***



A una solución de cetona **Int. 76** (30 mg, 0.071 mmol, 1 eq.) en THF seco (2 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se le agrega por goteo bromuro de metil magnesio (3M en Et_2O, CAS# 75-16-1; 119 µl, 0.36 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h y luego se agrega la misma cantidad de bromuro de metil magnesio. Luego de 1 h de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se deja calentar hasta RT y se agita durante 18 h. Luego la mezcla se extingue a 0°C mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con

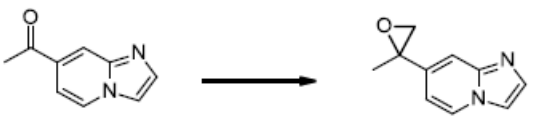
EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto deseado.

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

1.2.31.1. N3i: epoxidación

A una solución de ioduro de trimetilsulfonio (CAS# 2181-42-2; 2.5 eq.) en THF seco a 0°C bajo atmósfera inerte o no se agrega hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 2.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 5 min y luego se agrega una solución de derivado de cetona (1 eq.) en una mezcla de DMSO/THF (6/1) por goteo. La solución de reacción se agita a RT durante 15 min a 4 h. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases, y se concentran al vacío.

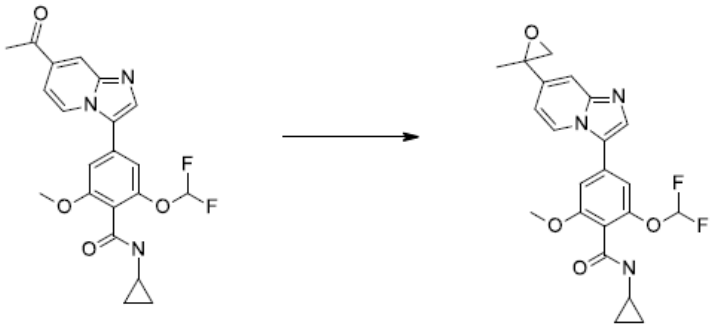
Síntesis ilustrativa del ***Int. 233***



A una solución de ioduro de trimetilsulfonio (637 mg, 3.12 mmol, 2.5 eq.) en THF seco (2 ml) a 0°C se agrega hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 75 mg,

3.12 mmol, 2.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 5 min y luego se agrega una solución de 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iletanona (CAS# 1036991-50-0; 200 mg, 1.25 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DMSO/THF (12 ml/4 ml) por goteo. La solución de reacción se agita a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermediario de epóxido, que se usa directamente en el siguiente paso.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 234***



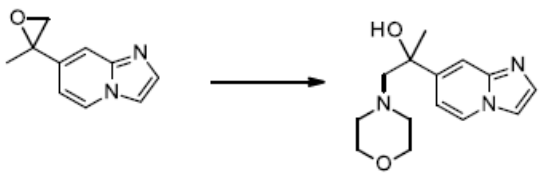
A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (123 mg, 0.60 mmol, 2.5 eq.) en THF seco (0.4 ml) a 0°C se agrega hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0.60 mmol, 2.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 5 min y luego se agrega una solución de cetona **Int. 76** (100 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DMSO/THF (2.3 ml/0.37 ml) por goteo. La solución de reacción se agita a RT durante 20 min. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío para proporcionar el intermediario de epóxido, que se usa directamente en el siguiente paso.

1.2.31.2. N3ii: apertura de epóxido

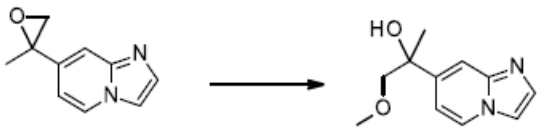
A una solución del intermediario de epóxido (1 eq.) en EtOH, MeOH o DMF bajo atmósfera inerte o no se agrega el nucleófilo (amina o MeONa en solución en MeOH) (0.8 eq. a 2 eq.). En caso de un nucleófilo de amina, se puede agregar una base (Et_3N, AcONa o hidruro de sodio dispersión en aceite mineral al 60%, 0.85 eq. a 2 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 65 a 100°C durante 1.5 a 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 147***



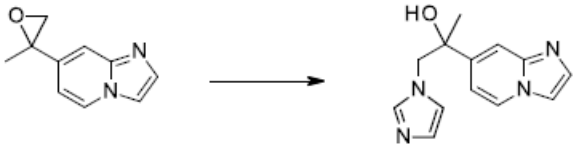
A una solución del intermediario de epóxido preparado antes **Int. 233** (50 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) en EtOH (0.82 ml) se agrega morfolina (CAS# 110-91-8; 50 µl, 0.57 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 65°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 152***



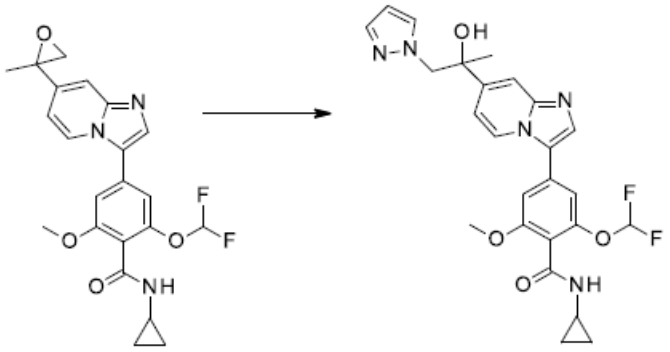
A una solución del intermediario de epóxido preparado antes **Int. 233** (108 mg, 0.62 mmol, 1 eq.) en MeOH (1.5 ml) se agrega MeONa (0.5 M en solución de MeOH, CAS# 151-50-8; 1.36 ml, 0.68 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 151***



A una solución del intermediario de epóxido preparado antes **Int. 233** (108 mg, 0.62 mmol, 1 eq.) en EtOH (1.5 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan imidazol (CAS# 288-32-8; 32.5 mg, 0.48 mmol, 0.8 eq.) y acetato de sodio (CAS# 127-09-3; 43 mg, 0.52 mmol, 0.85 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 192***



A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 9 mg, 0.23 mmol, 2 eq.) en DMF seca (0.25 ml) a 0°C se agrega pirazol (CAS# 288-13-1; 16 mg, 0.23 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 10 min y luego se agrega una solución del epóxido descrito antes **Int. 234** (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) en DMF (0.5 ml). La solución de reacción se agita a 100°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.32. Método O: Ciclización de aminopiridina en imidazopiridina

A una solución de amina (1 eq.) en EtOH se agregan

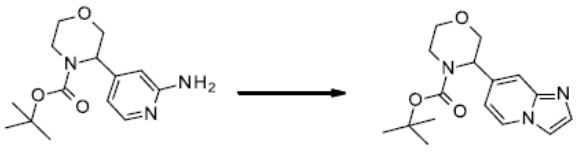
$NaHCO_3$ (CAS# 144-55-8; 3 eq.) y cloroacetaldehído (50% en agua, CAS# 107-20-0; 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80 a 90°C durante 1.5 h o 2 h. La mezcla de reacción luego se concentra y el residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o cartucho C18 de fase inversa Biotage®.

Elaboración alternativa 1: El residuo en bruto se diluye en DCM, se filtra y el filtrado se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Elaboración alternativa 2: El residuo en bruto se diluye en EtOAc, se filtra y el filtrado se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Elaboración alternativa 3: La mezcla de reacción se purifica en un cartucho Biotage® Isolute® SCX (eluyendo con DCM, MeOH luego una solución 1N NH3 en MeOH). El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 158***



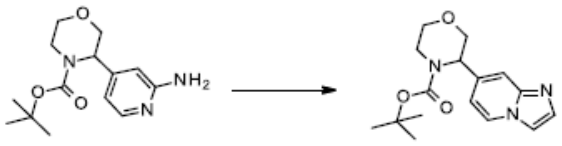
A una solución de amina **Int. 159** (68 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) en EtOH (1 ml) se agregan $NaHCO_3$ (62 mg, 0.73 mmol, 3 eq.) y cloroacetaldehído (50% en agua, 57 µl, 0.36 mmol, 1.5 eq.). La mezcla

de reacción se agita a 80°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción luego se concentra y el residuo en bruto se purifica en un cartucho C18 de fase inversa Biotage® (eluyendo con agua/ACN/NH_3 1% en MeOH 98/2/1 a 50/50/1) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.33. Método P1: Borilación a partir de bromuro

A una solución de bromuro (1 eq.) en dioxano bajo atmósfera inerte se agregan acetato de potasio (CAS# 127-08-2; 3 eq.) y B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 1.5 eq.). La solución resultante se desgasifica y se calienta hasta 110°C antes de agregar aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4; 0.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 110°*C* durante 1 h, se concentra, se diluye en DCM y se filtra sobre Dicalite®. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 20***



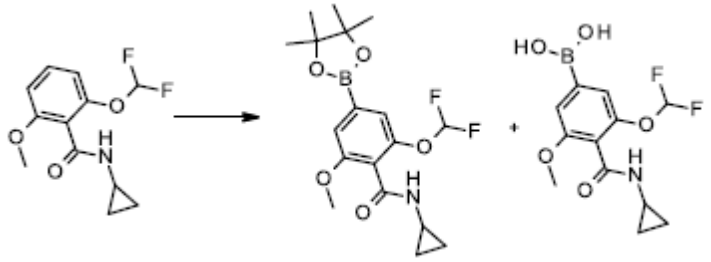
A una solución de bromuro **Int. 21** (8.55 g, 30 mmol, 1 eq.) en dioxano (80 ml) bajo atmósfera inerte se agregan acetato de potasio (8.9 g, 90 mmol, 3 eq.) y B_2pin_2 (11.4 g, 45 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se desgasifica y se calienta hasta 110°C antes de agregar aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM (2.45 g, 3.0 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 110°C durante 1 h, se concentra, se diluye en DCM y se filtra sobre Dicalite®. El filtrado

se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 70/30) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.34. Método P2: Borilación por C–H activación

A una solución desgasificada del compuesto heteroarilo (1 eq.) y B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 3 eq.) en THF bajo atmósfera inerte se agregan $[Ir(OCH_3)(COD)]_2$ (CAS# 12148-71-9; 0.05 eq.) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (CAS# 72914-19-3; 0.04 eq.) La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 3 h y luego a RT durante 18 h. La solución de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el éster borónico deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 7***



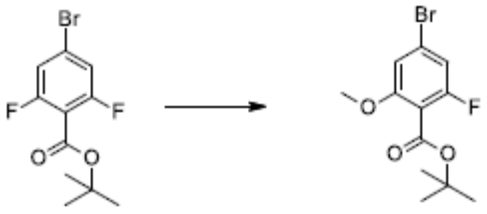
Bajo atmósfera inerte, *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida **Int. 6** (2.80 g, 10.89 mmol, 1 eq.), B_2pin_2 (8.30 g, 32.68 mmol, 3 eq.), [Ir(OCH3)(COD)]2 (360 mg, 0.54 mmol, 0.05 eq.) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (120 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq.) se disuelven en THF desgasificado (70 ml). La mezcla de reacción se agita a 70°C bajo N_2 durante 3 h y luego a RT durante 18 h.

La solución se concentra, el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el producto deseado en mezcla con el correspondiente ácido borónico.

1.2.35. Método Q: Desplazamiento de flúor con un alcóxido sobre una benzamida o benzoato trisustituido

A una solución de derivado de fluoro (1 eq.) en THF o DMF o NMP se agrega por goteo MeONa (25% en MeOH o MeONa sólido, CAS# 124-41-4; 1.2 eq. a 4 eq.) o EtONa (25% en EtOH, CAS# 141-52-6; 1.2 eq.) y la suspensión se agita durante 1.5 a 20 h. Se puede agregar más solución de alcóxido (0 a 4.8 eq.) para impulsar más la conversión. La reacción se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y el solvente orgánico se evapora al vacío. Si se forma un precipitado en la capa acuosa, se filtra, se lava con agua y se seca para proporcionar el producto esperado. Si no se produce precipitación, la fase acuosa se extrae con DCM o EtOAc, la capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto deseado.

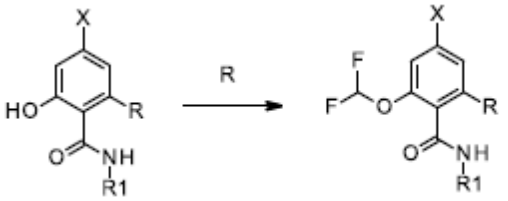
Síntesis ilustrativa del ***Int. 13***



A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de

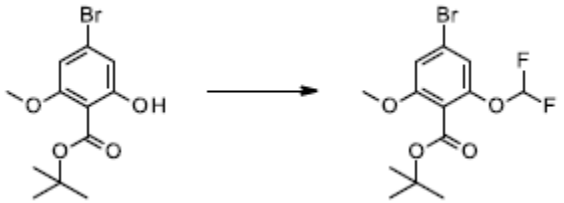
terc-butilo **Int. 12** (19 g, 65 mmol, 1 eq.) en THF (320 ml) se le agrega en porciones MeONa (15 g, 260 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl, y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.36. Método R: Difluorometilación de un intermediario fenol



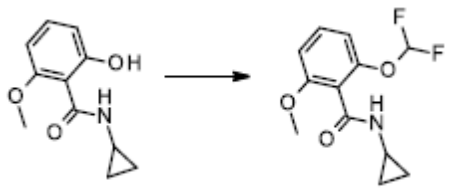
A una solución de intermediario fenol (1 eq.) en ACN a −35°C, −20°C o 0°C se agrega una solución fría de KOH (10 eq.) en agua (concentración final de agua/ACN 1/1). Se agrega (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (CAS# 65094-22-6; 1.4 a 3.1 eq.) por goteo mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. La reacción se elabora al final de la adición o se agita durante 30 minutos a − 20°C o 0°C. Se agrega agua, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se filtran, o se hacen pasar a través de un separador de fases. El filtrado se concentra hasta la sequedad, y el residuo se usa como tal o se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto esperado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 15***



A una solución de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de terc-butilo **Int. 14** (19 g, 53.8 mmol, 0.65 eq.) en ACN (100 ml) a -35°C bajo N_2 se agrega por goteo durante 5 min una solución fría de KOH (46 g, 820 mmol, 10 eq.) en agua (100 ml). La mezcla se agita a -35°C durante 15 min y luego se agrega (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (30 ml, 160 mmol, 2 eq.) por goteo manteniendo la temperatura a -35°C durante 5 min. La mezcla se deja calentar hasta RT durante 1.5 h y luego se extingue con agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermediario deseado.

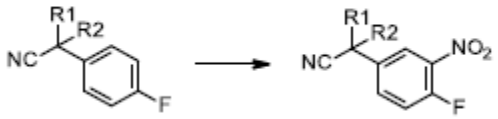
Síntesis ilustrativa del ***Int. 6***



Bajo atmósfera inerte, *N*-ciclopropil-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida **Int. 5** (2.80 g, 0.013 mmol, 1 eq.) se disuelve

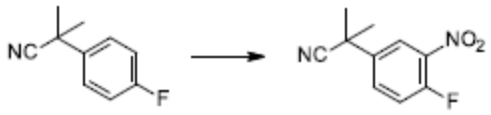
en ACN (20 ml) y se enfría hasta –20°C. Se agrega una solución de KOH (7.57 g, 0.13 mmol, 10 eq.) en agua (20 ml), y la mezcla se agita durante 10 min, y luego se agrega (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (10.9 g, 0.04 mmol, 3.1 eq.) lentamente. La mezcla de reacción se agita a –20°C durante 30 minutos y luego a RT durante otros 30 min. Se agrega agua y se realizan tres extracciones con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.37. Método S: Nitración de bencilcianuros halogenados



Al derivado de 4-fluorobencenacetonitrilo puro (1 eq.) a 0°C se agrega por goteo ácido nítrico humeante (exceso). La mezcla se agita 30 min a 0°C hasta la finalización total. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y luego se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan o se lavan con salmuera y luego se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice proporciona el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 38***

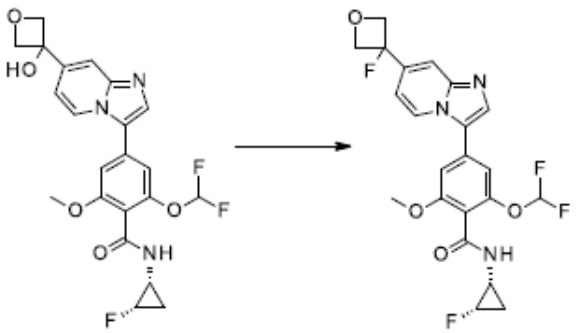


En un matraz de fondo redondo que contiene el **Int. 37** (1.18 g, 7.23 mmol, 1 eq.) a 0°C se agrega por goteo ácido nítrico humeante (5 ml). La mezcla se agita 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y luego se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan o se lavan con salmuera y luego se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para proporcionar el intermediario deseado.

1.2.35. Método T: Fluoración

A una solución de alcohol (1 eq.) en DCM a −78°C o RT se agrega DAST (CAS# 38078-09-0; 1.4- 1.5 eq.). La mezcla resultante se agita a RT durante 0.5 a 18 h y luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl o Na2CO3 y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 224***

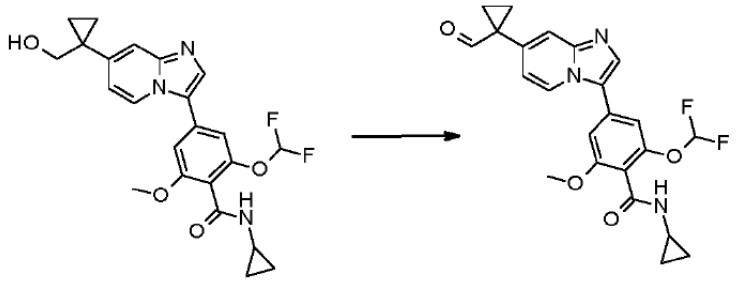


A una solución del **Comp. 223** (74 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en DCM (1.9 ml) se agrega DAST (32 µl, 0.24 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agita a RT durante 30 minutos, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.39. Método U: Oxidación de alcohol en aldehído

A una solución de alcohol (1 eq.) en DCM a 0°C bajo atmósfera inerte se agrega periodinano de Dess-Martin (CAS# 87413-09-0; 1 a 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 min, luego a RT durante 18 h, se extingue con agua y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se usa directamente en el siguiente paso o se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del ***Int. 123***



A una solución del **Comp. 115** (25 mg, 0.06 mmol, 1 eq.) en DCM (3 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se agrega

periodinano de Dess–Martin (24 mg, 0.06 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 min, luego a RT durante 18 h, se extingue con agua y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el aldehído deseado.

1.2.40. Método V: Síntesis de amina por redisposición de Hofmann (secuencia Vi luego Vii)

1.2.40.1. Vi: Hidrólisis de nitrilo

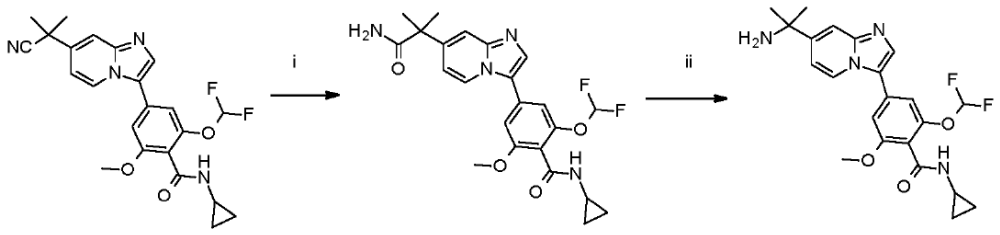
A una solución de nitrilo (1 eq.) en una mezcla de EtOH y una solución saturada de K_2CO_3 (1/1) a 0°C se agrega una solución acuosa de H_2O_2 (solución al 30% en peso en agua, CAS# 7722-84-1; exceso). La solución resultante se agita a RT durante 5 a 13 h. La mezcla de reacción se extingue con salmuera y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran o se hacen pasar por un separador de fases y se concentran al vacío.

1.2.40.2. Vii: Redisposición

A una solución de la amida previa (1 eq.) en una mezcla de ACN/agua (1/2) a 0°C se agrega PIFA (CAS# 2712-78-9; 1.1 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 a 18 h, luego se extingue con una solución saturada de Na2CO3 o agua o solución 1N NaOH, y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, se concentran al vacío y se usan sin purificación adicional o

se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa del ***Comp. 106***



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

A una solución del **Comp. 19** (60 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) en una mezcla de EtOH (2 ml) y una solución saturada de K_2CO_3 (2 ml) a 0°C se agrega una solución acuosa de H_2O_2 (solución al 30% en peso en agua; 1 ml). La solución resultante se agita a RT durante 5 h antes de agregar más H_2O_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con salmuera y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío para proporcionar 4-[7-(2-amino-1,1-dimetil-2- oxo-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

Paso ii: ***Comp. 106***

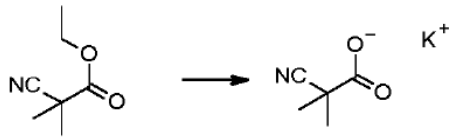
A una solución de la amida previa (1 eq.) en una mezcla de ACN/agua (1/2 ml) a 0°C se agrega PIFA (64 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2

h, luego se extingue con una solución saturada de Na2CO3 y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases, se concentran al vacío y se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

1.2.41. Método W: Síntesis de sales de carboxilato de potasio

A una solución de derivado de éster (1 eq.) en una mezcla de EtOH y agua se agrega *t*- BuOK (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 a 3 h, luego se concentra bajo presión reducida y el sólido resultante se filtra y se seca al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

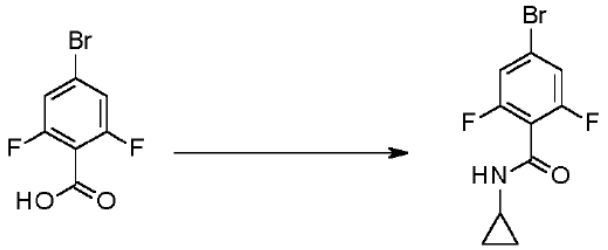
Síntesis ilustrativa del ***Int. 170***



A una solución de 2-ciano-2-metil-propanoato de etilo (CAS# 1572-98-1; 25 g, 177 mmol, 1 eq.) en EtOH (354 ml) se agregan agua (3.5 ml) y *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 20 g, 177 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h, luego se concentra bajo presión reducida y el sólido resultante se filtra y se seca al vacío durante 18 h para proporcionar el intermediario deseado.

Ejemplo 2. Preparación de los compuestos de la invención

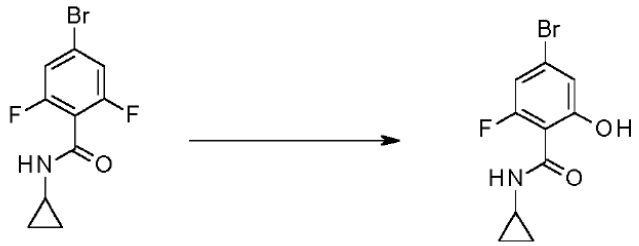
2.1 *Int. 1*



En un reactor con camisa de 15 L, se agrega ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (CAS# 183065-68-1; 900 g, 3.80 mol, 1 eq.) a $SOCl_2$ (CAS# 7719-09-7; 1.4 L, 19.1 mol, 5 eq.) en tolueno (2 V, 1.8 ml) bajo flujo de N_2 a 20°C (temperatura de la camisa). La suspensión luego se calienta hasta 80°C durante 17 h (la temperatura de la camisa se fija en 80°C). La mezcla de reacción se enfría hasta 40°C y se concentra (se usan 200 ml de tolueno para lavar el reactor). Se agrega tolueno (1 V, 900 ml) al residuo y la solución se concentra. El residuo líquido (940 g) se disuelve en DCM (5 V, 4.5 L) bajo N_2 y se coloca en el reactor de 15 L. La mezcla de reacción se enfría hasta 13°C (temperatura de la camisa: 5°C) y se agrega una mezcla de Et_3N (582 ml, 4.18 mol, 1.1 eq.) y ciclopropilamina (276 ml, 4.0 mol, 1.1 eq.) durante 1.3 h manteniendo la temperatura por debajo de 25°C (la temperatura de la camisa se fija en 5°C durante la adición). La mezcla de reacción se agita bajo N_2 a 20°C durante 14 h. Se agrega gua (2.2 V, 2 L) a la suspensión. La solución bifásica se agita (200 rpm) durante 15 min. La fase orgánica luego se lava sucesivamente con $NaHCO_3$ 5% (1.1 V, 1 L) y solución al 20% de NaCl (1.1 V, 1 L). La capa

de DCM se recolecta y se coloca en un reactor de 15 L. Se realiza un intercambio de solvente en el reactor de 15 L: a la capa de DCM se agrega 1 L de heptano. La mezcla se calienta progresivamente con la temperatura e la camisa fijada en 65°C y el DCM se elimina entre 43°C y 50°C. Después de eliminar 2 L de DCM, se agrega 1 L de heptano. Luego se eliminar un total de 4 L de solvente, se agrega 1 L de heptano, y la mezcla se enfría hasta 20°C en 20 min. Finalmente, se agrega 1 L de heptano (se agrega un total de 4 L de heptano), y la mezcla se agita a 20°C durante 45 min. La suspensión se filtra y la torta se lava con 1.5 L de heptano. El sólido se seca a 50 C al vacío hasta el día siguiente para proporcionar el intermediario deseado.

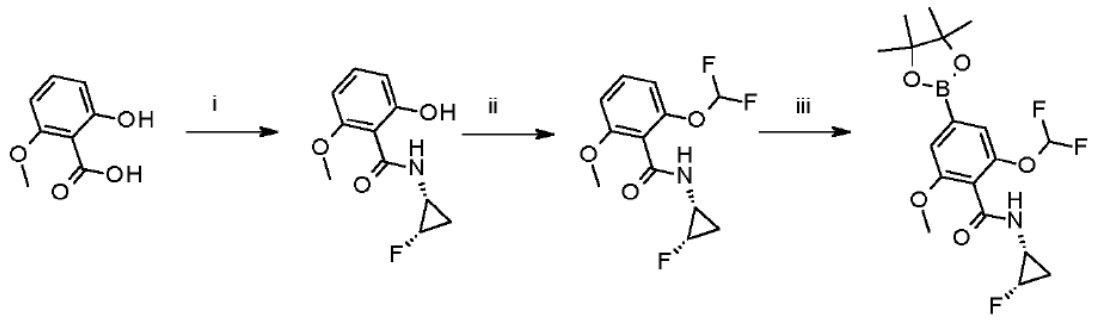
2.2. Int. 2



En un reactor con camisa de 15 L, una solución 4N NaOH (2,1 L, 8.6 mol, 2.5 eq.) se agrega en una porción a una solución del **Int. 1** (952 g, 3.45 mol, 1 eq.) en DMSO (2 V, 1.9 L). La suspensión se calienta hasta 90°C (temperatura de la camisa de 50°C a 90°C durante 20 min, luego se mantiene a 90°C durante 2 h). La mezcla de reacción es luego se enfría hasta 25°C (temperatura de camisa de 90°C a 5°C durante 45 min) y

se agrega HCl 2 N (2.7 L, 5.4 mol, 0.63 eq./NaOH) hasta alcanzar un pH de 3. La temperatura se mantiene por debajo de 30°C durante la adición de HCl (adición durante 20 min y temperatura de camisa fijada en 5°C). La suspensión se agita a 200 rpm durante 2 h mientras la temperatura disminuye hasta 20°C (temperatura de camisa fijada en 5°C). La suspensión luego se filtra. La torta húmeda se lava con agua (dos veces con 2 L, 2*2 V) y el sólido se seca en un embudo de frita hasta el día siguiente. El sólido se seca en un horno de vacío a 50°C durante 3 días para proporcionar el intermediario deseado.

2.3 Int. 8



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

A una solución de ácido 2-hidroxi-6-metoxi-benzoico (CAS# 3147-64-6; 50 g, 297 mmol, 1 eq.) en DCM (300 ml) se agrega 1,1'-carbonildiimidazol (CAS# 530-62-1; 49 g, 297 mmol, 1 eq.) en porciones, lo que causa la liberación de CO2. Luego se agregan 4-metilbencenosulfonato de (1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropanamina (CAS# 143062-84-4; 80 g, 312 mmol, 1.05 eq.) y Et_3N (50 ml, 359 mmol, 1.21 eq.) a la mezcla. La solución

resultante se agita a RT durante 2.5 h. Se agrega agua y el pH se ajusta a 2 usando una solución de 12N HCl (60 ml). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con una solución saturada de $NaHCO_3$, y se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermediario deseado.

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

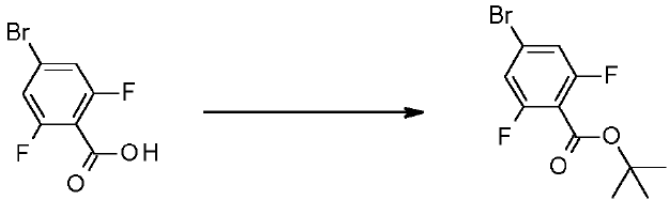
En un matraz de fondo redondo y 3 bocas equipado con sonda de temperatura y embudo, que contiene una solución de la *N*-[(1*R*,2S)-2-fluorociclopropil]-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida preparada antes (29 g, 130 mmol, 1 eq.) en una mezcla de ACN/agua (146 ml/146 ml) a 5°C se agrega hidróxido de potasio (73 g, 1298 mmol, 10 eq.) durante 1 h. Luego se agrega dietilfosfonato de bromodifluorometilo (CAS# 65094-22-6; 46 ml, 260 mmol, 2 eq.) puro por goteo durante 40 min mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 12°C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta RT y se agita a RT durante 40 min. La solución de reacción luego se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se vuelve a suspender en

MTBE (80 ml). La suspensión se filtra, el sólido se lava con MTBE (20 ml) y se seca para proporcionar el intermediario deseado.

2.3.3. Paso iii: Int. 8

A una solución de la 2-(difluorometoxi)-N-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi- benzamida preparada antes (22 g, 76 mmol, 1 eq.) en THF (217 ml) bajo atmósfera inerte a RT se agrega B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 25 g, 98 mmol, 1.3 eq.), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (CAS# 72914-19-3; 829 mg, 3.0 mmol, 0.04 eq.) y [Ir(OCH_3)(COD)]2 (CAS# 12148-71-9; 1 g, 1.5 mmol, 0.02 eq.). La mezcla resultante se calienta hasta 70°C durante 2 h y luego se concentra al vacío. Este residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAC 90/10). Las fracciones recolectadas se concentran y el sólido obtenido luego se disuelve en una mezcla de DCM/heptano (100 ml/330 ml) y se agita durante 15 min. La suspensión se filtra; el sólido se lava dos veces con heptano y se seca al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

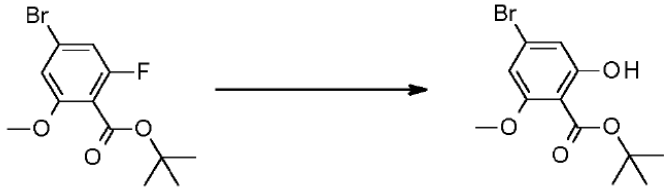
2.4. Int. 12



A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluoro-

benzoico (CAS# 183065-68-1; 15 g, 63 mmol, 1 eq.) en THF (210 ml) se agregan terc-butanol (31 ml.), dicarbonato de di-terc-butilo (CAS# 183065-68-1; 28 g, 130 mmol, 2 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (CAS# 1122-58- 3; 1.6 g, 13 mmol, 0.2 eq.). La mezcla resultante se agita a RT durante 18 h. Se agrega imidazol (CAS# 288-32-4; 5.7 g, 82 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h, luego se concentra, se diluye con EtOAc y se lava sucesivamente con una solución de HCl 1N, una solución de 0.2M NaH2PO4, agua y salmuera. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para proporcionar el intermediario deseado.

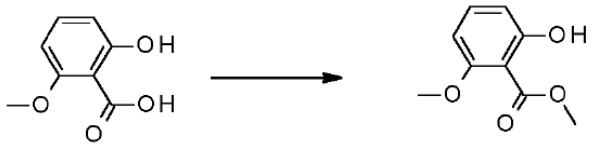
2.5. Int. 14



A una solución de 2-(metilsulfonil)etanol (CAS# 15205-66-0; 16 g, 120 mmol, 1.5 eq.) en DMF (100 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega NaH (suspensión al 60% en aceite, CAS# 7646-69-7; 9 g, 230 mmol, 2.7 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min y se agrega una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzoato de terc-butilo **Int. 13** (25 g, 82 mmol, 1 eq.) en DMF (60 ml). La solución resultante se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con la adición de una solución de HCl 2N (170 ml, 4.0 eq.) y se extrae con EtOAc.

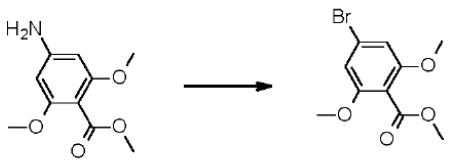
Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran hasta la sequedad para proporcionar el intermediario deseado.

2.6. Int. 17



A una solución de ácido (CAS# 3147-64-6; 5.56 g, 33 mmol, 1 eq.) en MeOH (60 ml) se agrega por goteo ácido sulfúrico (CAS# 7664-93-9; 3.5 ml, 66 mmol, 2 eq.). La solución resultante se calienta hasta 70°C durante 18 h. Luego se agrega cloruro de tionilo (CAS# 7719-09-7; 1 ml, 13.2 mmol, 0.4 eq.), y la mezcla resultante se agita a 55°C durante 72 h. La solución se concentra al vacío, se extingue con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 93/7) para proporcionar el intermediario deseado.

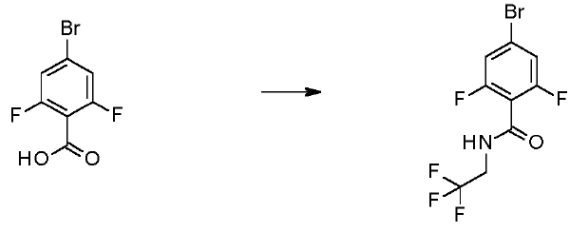
2.7. Int. 21



A una solución de 4-amino-2,6-dimetoxibenzoato de metilo (CAS# 3956-34-1; 8 g, 38 mmol, 1 eq.) en ACN (160 ml) a

0°C se agrega cuidadosamente H2SO4 (8 ml, 151 mmol, 4 eq.) en agua (17 ml). Luego se agrega una solución de nitrito de sodio (CAS# 7632-00-0; 2.7 g, 39 mmol, 1.02 eq.) en agua (16 ml) por goteo. Se forma un precipitado. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 min. Luego se introduce CuBr (CAS# 7789-45-9; 20.4 g, 142 mmol, 3.75 eq.) en porciones. La suspensión resultante se agita a RT durante 18 h y se filtra sobre Celite. El sólido se lava con DCM (300 ml). El filtrado se lava con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 98/2 a 70/30) para proporcionar el intermediario deseado.

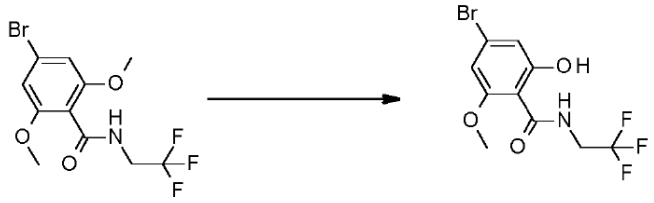
2.8. Int. 23



Se agrega ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (CAS# 183065-68-1; 90.5 g, 381.9 mmol, 1 eq.) a $SOCl_2$ (CAS# 7719-09-7; 181 ml, 6.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a reflujo. Luego de 6 h de reflujo, se detiene el calentamiento y la mezcla de reacción se enfría hasta RT y luego se concentra al vacío. El residuo se diluye con tolueno (181 ml, 2 volúmenes) y se concentra para eliminar el cloruro de tionilo residual.

El residuo líquido se diluye con DCM (453 ml, 5 volúmenes). Se agrega trifluoro etilamina clorhidrato (CAS# 373-88-6; 54.3 g, 401 mmol, 1.05 eq.) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de N_2 y este último se enfría hasta 5°C. Luego se agrega Et_3N (117 ml, 840 mmol, 2.2 eq.) por goteo manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 27°C. La mezcla de reacción luego se agita bajo N_2 a RT durante 14 h. La suspensión se diluye con DCM (1000 ml, 10 volúmenes). La fase orgánica se lava con agua (500 ml, 5 volúmenes) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (500 ml, 5 volúmenes). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 (100 g), se filtra, se concentra y se tritura con heptano (500 ml, 6 volúmenes). La suspensión se filtra y se lava con heptano (500 ml, 6 volúmenes) y el sólido se seca bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado.

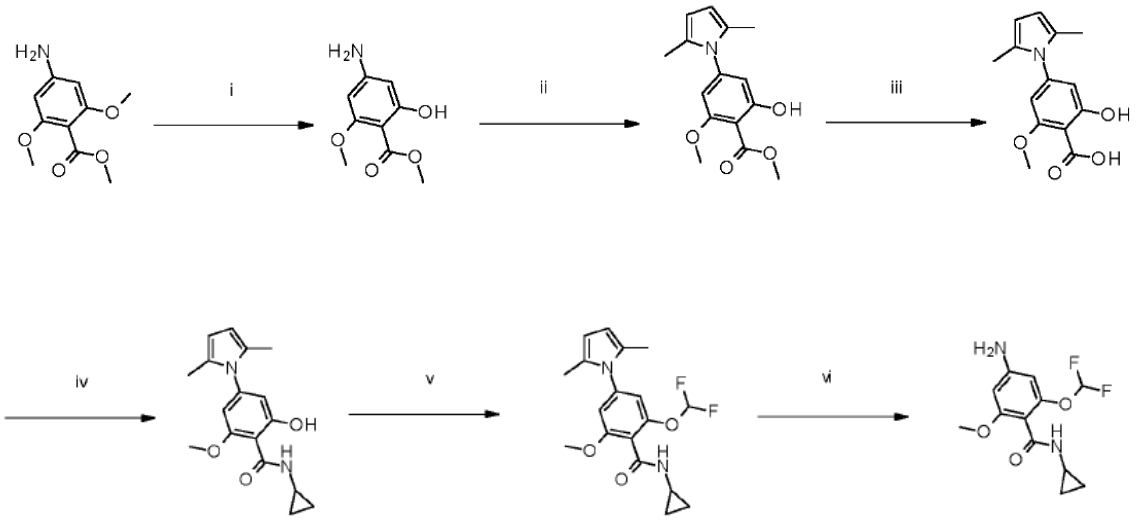
2.9. Int. 25



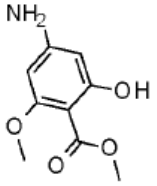
A una solución del **Int. 24** (700 mg, 2.05 mmol, 1.0 eq.) en DCM (28 ml) a 0°C se agrega por goteo BCl3 (1M en DCM, CAS# 10294-34-5; 4.5 ml, 4.50 mmol, 2.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h y luego se extingue con una solución de 0.1N HCl y hielo. La solución resultante se extrae con DCM con varias gotas de MeOH. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y

se concentran al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

2.10. Int. 28



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

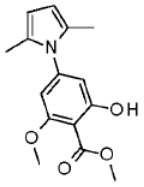


A una solución de 4-amino-2,6-dimetoxi-benzoato de metilo (CAS# 3956-34-1; 8.75 g, 41 mmol, 1 eq.) en DCM seco (230 ml) bajo atmósfera de N_2 se agrega BCl3 (1 M en DCM, CAS# 10294-34-5; 91 ml, 91 mmol, 2.2 eq.) por goteo a 0°C. La solución resultante se agita durante 45 min y a RT durante 18 h. Se agrega HCl 2 N y agua helada, y la mezcla se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua

y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentran al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

LCMS: PM (calculado): 197.1; m/z PM (observado): 198.2 (M+H)

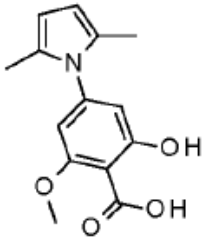
2.10.2. Paso ii: 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo



A una solución de 4-amino-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo (4.72 g, 24 mmol, 1 eq.) en AcOH (100 ml) se agrega 2.5-hexanodiona (CAS# 110-13-4; 5.62 ml, 48 mmol, 2 eq.) y se agita a 110°C durante 15 min y luego a RT durante 1.5 h. La mezcla se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 50/50) para proporcionar el intermediario deseado.

LCMS: PM (calculado): 275.3; m/z PM (observado): 276.3 (M+H)

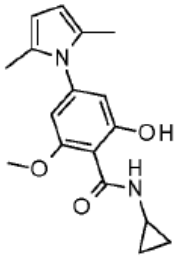
2.10.3. Paso iii: ácido 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoico



A una solución del 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato de metilo preparado antes (6.10 g, 22 mmol) en MeOH (100 ml) se agrega una solución de NaOH 2 N (133 ml, 266 mmol, 12 eq.). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 18 h, se concentra al vacío y luego la capa acuosa se acidifica con HCl 2 N (140 ml) y se extrae con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

LCMS: PM (calculado): 261.2; m/z PM (observado): 262.2 (M+H)

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

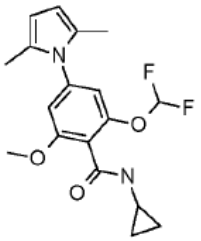


A una solución agitada del ácido 4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzoico preparado antes (10 g, 38.3 mmol, 1 eq.) y HATU (CAS# 14893-10-1; 16.01 g, 42.1 mmol, 1.1 eq.) en DMF anhidra (200 ml) se agrega DIPEA (13.3 ml, 76.5 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita a RT durante 10 min y se agrega ciclopropilamina(CAS# 765-30-0; 3.2 ml, 45.9 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agita a RT durante 2 h, se concentra, y luego se diluye con EtOAc y agua. La capa

orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto deseado.

LCMS: PM (calculado): 300.3; m/z PM (observado): 301.3 (M+H)

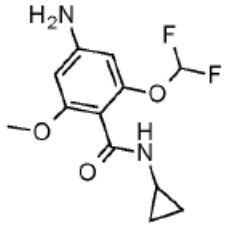
2.10.5. Paso v: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-6-metoxi-benzamida



A una solución agitada de *N*-ciclopropil-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida (6.3 g, 21.1 mmol, 1 eq.) en ACN (100 ml) a -10°C se agrega por goteo KOH (23.6 g, 421 mmol, 20 eq.) en H_2O (100 ml). La mezcla resultante se agita a -10°C durante 25 min y se agrega (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (7.49 ml, 44.14 mmol, 2 eq.) en ACN (15 ml) por goteo. La mezcla se extingue con hielo/H_2O y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

LCMS: PM (calculado): 350.3; m/z PM (observado): 351.5 (M+H)

2.10.6. Paso vi: Int. 28



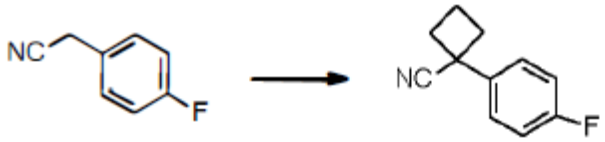
A una solución agitada de *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-6-metoxi-benzamida (6.8 g, 19.3 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml) a RT se agrega hidroxilamina clorhidrato (CAS# 5470-11-1; 13.4 g, 193 mmol, 10 eq.) en H_2O (50 ml). La mezcla resultante se agita a 110°C durante 18 h. Se agrega hidroxilamina clorhidrato (5 eq.) y Et_3N (2 eq.). La mezcla resultante se agita a 110°C durante 3.5 h. El EtOH se concentra al vacío. El pH de la capa acuosa se ajusta a pH 9 con una solución de 2N NaOH, y la solución resultante se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-5% MeOH en DCM El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones del producto se combinan y se concentran al vacío. El sólido se tritura con Et_2O y se filtra para proporcionar el intermediario deseado.

2.11. Int. 37



A una solución de 4-fluorobencenacetonitrilo (CAS# 459-22-3, 1 g, 7.4 mmol, 1 eq.) en THF a 0°C se agrega ioduro de metilo (CAS# 74-88-4, 1.38 ml, 22.2 mmol, 3.0 eq.) seguido por la adición de *t*-BuOK en porciones durante 10 min (CAS# 865-47-4, 2.49 g, 22.2 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 2 h hasta la finalización total. La reacción se extingue con salmuera y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto deseado.

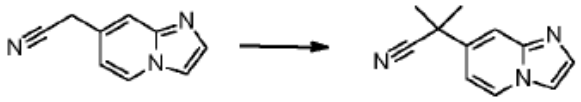
2.12. Int. 39



A una solución de KOH (CAS# 1310-58-3, 314 mg, 5.6 mmol, 2.8 eq.) en DMSO (4 ml) se agrega por goteo una solución de 4-fluorobencenacetonitrilo (CAS# 459-22-3, 270 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) y 1,3-dibromopropano (CAS# 109-64-8, 213 µl, 2.10 mmol, 1.05 eq.) en Et_2O (0.4 ml). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a RT durante 2 h hasta la finalización total. La reacción se extingue con agua (0.5 ml), se filtra a través de un taco de Celite y se lava con Et_2O. La capa acuosa se extrae

dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermediario deseado.

2.13. Int. 58



A una solución de nitrilo **Int. 62** (2.8 g, 17.8 mmol, 1 eq.) en THF seco (50 ml) a −35°C bajo atmósfera inerte se agregan *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 5 g, 44.5 mmol, 2.5 eq.) seguido por ioduro de metilo (CAS# 74-88-4; 3.1 ml, 44.5 mmol, 2.5 eq.). La solución resultante luego se deja calentar hasta RT y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de Na2S2O3 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.14. Int. 64



A una solución de nitrilo **Int. 62** (100 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) en THF seco (3 ml) bajo atmósfera inerte se agregan *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 71 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) seguido por

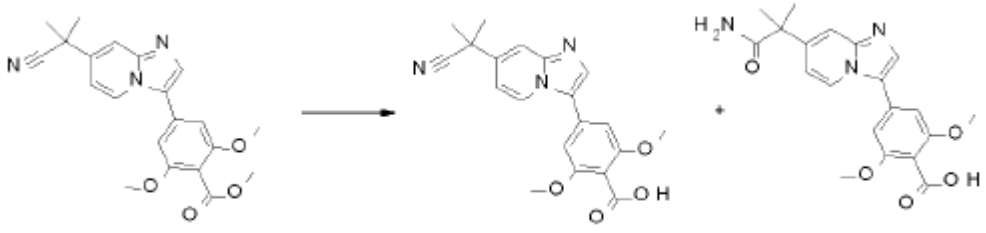
ioduro de metilo (CAS# 74-88-4; 40 µl, 0.64 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 1.5 h. La mezcla de reacción se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.15. Int. 65



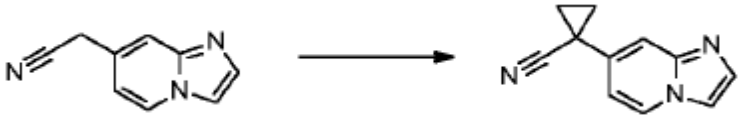
A una solución del **Int. 63** (20 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) en THF seco (2 ml) a 0°C se agrega *t*-BuOK (CAS# 865-47-4, 17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) y yodoetano (CAS# 75- 03-6, 12 µl, 0.15 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 20 min, luego se extingue con una solución acuosa saturada de Na2S2O3 y se extrae con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran hasta la sequedad para proporcionar el intermediario deseado.

2.16. Int. 66



A una solución de derivado de éster metílico **Int. 56** (609 mg, 1.60 mmol, 1 eq.) en una mezcla MeOH/THF (1:1, 14 ml) se agrega una solución de 2N NaOH (4.8 ml, 9.63 mmol, 6 eq.). La solución resultante se calienta a 70°C durante 26 h y luego se agita a RT durante 18 h. Los solventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, el pH se ajusta hasta un pH ácido con HCl 2 N, se agrega CAN, y la solución resultante se concentra al vacío. El residuo se tritura en ACN, el sólido se filtra, se lava con ACN, MeOH y DCM, y se seca al vacío para proporcionar una mezcla de 2 compuestos ciano y amida primaria **Int. 66**.

2.17. Int. 67



A una solución de nitrilo **Int. 62** (200 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) en CAN seco (10 ml) a 0°C se agregan Cs_2CO_3 (CAS# 7646-69-7; 1.03 g, 3.18 mmol, 2.5 eq.) seguido por 1.2-dibromoetano (CAS# 110-52-1; 241 µl, 2.80 mmol, 2.2 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 h y luego a 65-70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue con agua, una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97.5/2.5) para proporcionar el

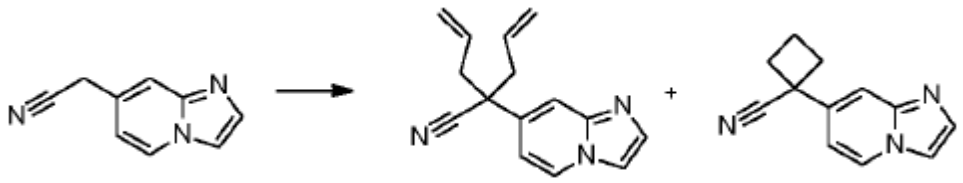
intermediario deseado.

2.18. Int. 69



A una solución desgasificada de nitrilo **Int. 62** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq.) en DMF seca (6 ml) bajo atmósfera inerte a 0°C se agregan hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 76 mg, 1.91 mmol, 3 eq.) seguido por 1.4-dibromobutano (CAS# 110-52-1; 91 µl, 0.76 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 min, luego se extingue con agua, una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98.5/1.5) para proporcionar el compuesto deseado.

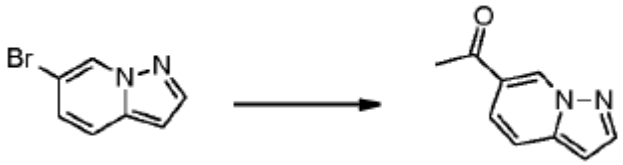
2.19. Int. 71 e Int. 73



A una solución del **Int. 62** (150 mg, 0.95 mmol, 1 eq.) en THF seco (4 ml) a 0°C se agregan *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 321 mg, 2.86 mmol, 3 eq.) seguido por 1.3- dibromobutano (242 µl, 2.39 mmol, 2.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 20 h, y a 70°C durante 4 h, luego se extingue con

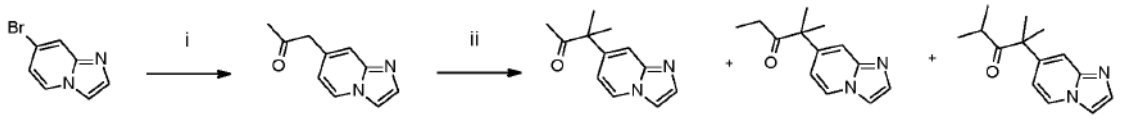
una solución saturada de Na2S2O3 y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97.5/2.5) para proporcionar dos intermediarios, **Int. 71** e **Int. 73**.

2.20. Int. 75



A una solución desgasificada de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS# 1264193- 11-4; 1 g, 5.07 mmol, 1 eq.) en dioxano (34 ml) bajo atmósfera inerte se agregan tributil(1-etoxivinil)estanano (CAS# 97674-02-7; 2.2 g, 6.09 mmol, 1.2 eq.) y Pd(PPh3)4 (CAS# 14221-01-3; 587 mg, 0.51 mmol, 0.1 eq.). La mezcla se agita a 100°C durante 2 h, se enfría hasta RT y luego se agrega una solución de 2N HCl (5.2 ml, 10.1 mmol, 2 eq.), y la solución resultante se agita durante 1 h a RT. La mezcla se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 75/35) para proporcionar el compuesto deseado.

2.21. Int. 80



2.21.1. Paso i: 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilpropan-2-ona

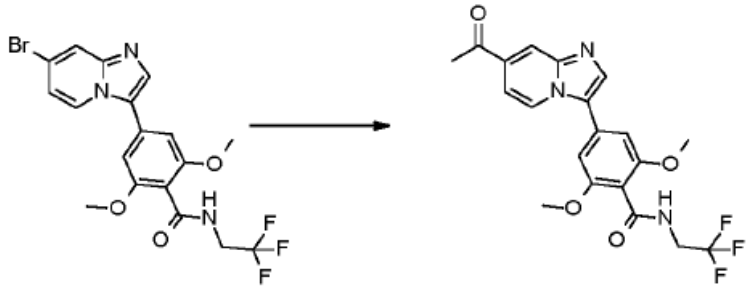
A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 808744-34-5; 1 g, 5.07 mmol, 1 eq.) en dioxano seco bajo atmósfera de N_2 se agregan Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 3.3 g, 10.1 mmol, 2 eq.), acetona (CAS# 67-64-1; 5.6 ml, 76.1 mmol, 15 eq.) MorDalphos (CAS# 1237588-12-3; 94 mg, 0.20 mmol, 0.04 eq.) y cloruro de bis[cinamil paladio(II) (CAS# 12131-44-1-; 52 mg, 0.10 mmol, 0.02 eq.). La mezcla resultante se agita a 90°C durante 18 h. Luego se introduce más MorDalphos (47 mg, 0.10 mmol, 0.02 eq.), cloruro de bis[cinamil paladio(II) (CAS# 12131-44-1-; 26 mg, 0.05 mmol, 0.01 eq.) y acetona (5.6 ml, 76.1 mmol, 15 eq.). La mezcla de reacción se desgasifica y se calienta hasta 90°C durante 18 h. Luego de enfriarse hasta RT, el precipitado formado se filtra, el filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 98/2) para proporcionar 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilpropan-2-ona.

2.21.2. Paso ii: Int. 80

A una solución del intermediario de cetona preparado antes (322 mg, 1.85 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) a 0°C se agrega

t–BuOK (CAS# 865–47–4, 622 mg, 5.54 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agita 5 min a 0°C y luego se introduce ioduro de metilo (CAS# 74–88– 4, 345 µl, 5.54 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta RT y se agita durante 20 min. La reacción se extingue con una solución de 10% Na2S2O3, se extrae con DCM, se filtra a través de un separador de fases, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 98/2) para proporcionar una mezcla de tres intermediarios.

2.22. Int. 81



A una solución de bromuro **Int. 36** (40 mg, 0.087 mmol, 1 eq.), n–butil vinil éter (CAS# 111–34–2; 56 µl, 0.44 mmol, 5 eq.) y Et_3N (36 µl, 0.23 mmol, 3 eq.) en DMF desgasificado (1 ml) se agregan $Pd(OAc)_2$ (CAS# 3375–31–3; 0.8 mg, 0.003 mmol, 0.04 eq.) y dppp (CAS# 6737–42–4; 1.5 mg, 0.004 mmol, 0.043 eq.). La solución resultante se calienta hasta 100°C durante 18 h y luego se introduce más $Pd(OAc)_2$ (0.6 mg, 0.003 mmol, 0.04 eq.) y dppp (3.6 mg, 0.009 mmol, 0.1 eq.) seguido por EtOH (0.4 ml). La mezcla resultante se agita a

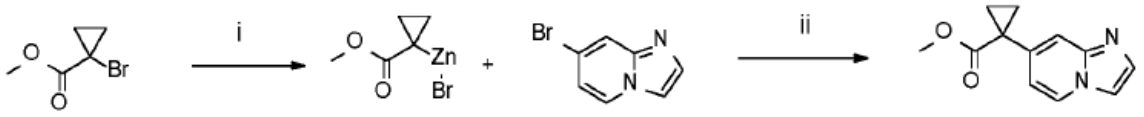
100°C durante 8 h, luego se enfría hasta RT y se agita durante 72 h. Nuevamente, se agrega $Pd(OAc)_2$ (0.6 mg, 0.003 mmol, 0.03 eq.), dppp (2 mg, 0.006 mmol, 0.06 eq.) y n-butil vinil éter (56 µl, 0.44 mmol, 5 eq.), y la solución se calienta hasta 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermediario deseado.

2.23. Int. 83



A una suspensión de polvo de zinc (CAS#7440-66-6; 248 mg, 3.81 mmol, 1.4 eq.) en DMA (2 ml) se agregan 1,2-dibromoetano (CAS#106-93-4; 24 µl, 0.28 mmol, 0.1 eq.) y trimetilsilano (CAS# 993-07-7; 35 µl, 0.28 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agita a 65°C durante 1 h. Luego de enfriarse hasta RT se agrega 1-Boc-3-(yodo)azetidina (CAS# 254454-54-1; 790 mg, 2.79 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agita a 65°C durante 1 h, luego se enfría hasta RT y se usa como tal directamente en el siguiente paso.

2.24. Int. 100



2.24.1. Paso i: bromo-(1-metoxicarbonilciclopropil)zinc

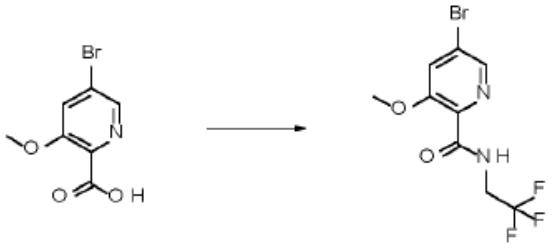
Se carga $InCl_3$ (CAS# 10025-82-8; 310 mg, 1.4 mmol, 0.05 eq.) y polvo de zinc (CAS# 7440-66-6; 9.1 g, 140 mmol, 5 eq.) en un matraz de fondo redondo y 250 ml, y se purga con una pasada de argón durante 15 min seguido por THF anhidro (40 ml). Se agrega bromuro (CAS# 7726-95-6; 140 µl, 2.79 mmol, 0.1 eq.) a RT en 3 porciones. La reacción se calienta hasta 55°C con agitación vigorosa. El bloque de calentamiento se retira y se agrega una solución de 1-bromociclopropanocarboxilato de metilo (CAS# 96999-01-8; 5 g, 27.9 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) a 55°C durante un período de 2-3 min y se agita durante 3.25 h a 55°C, luego la mezcla de reacción se enfría hasta RT y se agita durante 16 h. La solución resultante se titula y se usa directamente en el siguiente paso.

2.24.2. Paso ii: Int. 100

A una solución de Q-Phos (CAS# 312959-24-3; 187 mg, 0.26 mmol, 0.04 eq.) y $Pd(dba)_2$ (CAS# 32005-36-0; 151 mg, 0.26 mmol, 0.04 eq.) en THF anhidro (20 ml) se agrega 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 808744-34-5; 1.3 g, 6.60 mmol, 1 eq.). Una solución de bromo-(1-

metoxicarbonilciclopropil)zinc recién preparado (0.43 M en THF, 21.5 ml, 9.24 mmol, 1.4 eq.) se agrega por goteo durante 15 min. La mezcla resultante se agita a RT durante 24 h, luego se diluye con DCM (150 ml) y se extingue con una solución saturada de NH_4Cl (30 ml). Las capas se separan, la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10). El producto esperado luego se solubiliza en una mezcla de DCM/MeOH y el DCM se evapora lentamente. El sólido se filtra, se lava con MeOH y se seca al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

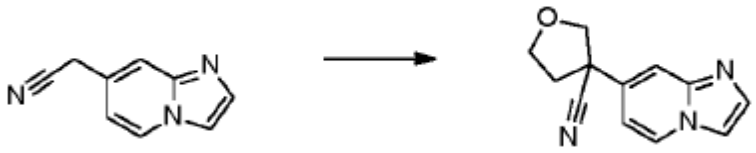
2.25. Int. 109



A una solución de ácido 5-bromo-3-metoxi-piridin-2-carboxílico (CAS# 1142191- 66-9, 500 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.) en DMF anhidra (8.3 ml) se agregan DIPEA (563 µl, 3.23 mmol, 1.5 eq.) y HATU (901 mg, 2.37 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agita a RT durante 30 minutos y se agrega 2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato (CAS# 373-88-6, 350 mg, 2.59 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 20 h y luego se evapora hasta la sequedad. El residuo se diluye

con DCM y se forma un precipitado. El sólido se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 10/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto deseado.

2.26. Int. 111



A una solución de; **Int. 62** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) y 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (CAS# 1462-33-5, 31 µl, 0.32 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de Et_2O/THF (1:1, 0.4 ml) a - 20°C se agrega una solución de NaH (suspensión al 60% en aceite, CAS# 7646-69-4; 38 mg, 0.95 mmol, 3 eq.) en NMP (0.95 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta RT durante 18 h. Se agrega agua helada, y la mezcla se extrae con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto deseado.

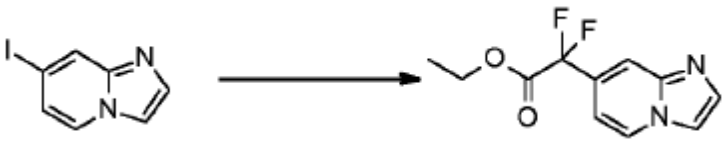
2.27. Int. 114



A una solución de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (CAS# 1036991-50-0; 200 mg, 0.86 mmol, 1 eq.) en

THF (6 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se agregan (trifluorometil)trimetilsilano (CAS# 81290-20-2; 265 µl, 1.29 mmol, 1.2 eq.) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, CAS# 429-41-4; 9 µl, 0.009 mmol, 0.007 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h y se agrega más fluoruro de tetrabutilamonio (860 µl, 0.86 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto deseado.

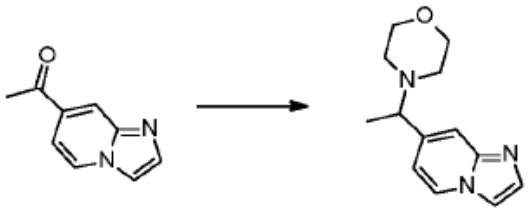
2.28. Int. 116



A una solución de 7-yodoimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 908269-30-7; 500 mg, 2.05 mmol, 1 eq.) en DMSO desgasificado (10 ml) se agrega cobre (CAS# 7440-50-8; 470 mg, 7.37 mmol, 3.6 eq.) y etil-2-bromo-2,2-difluoroacetato (CAS# 667-27-6; 447 µl, 3.48 mmol, 1.7 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 18 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para

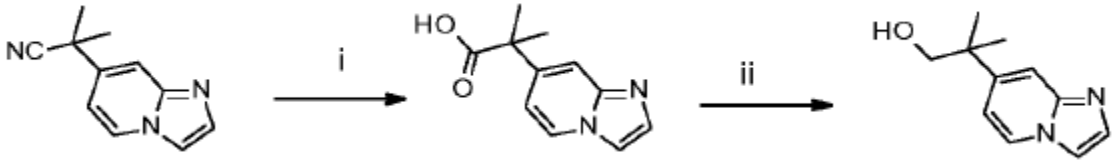
proporcionar el compuesto deseado.

2.29. Int. 122



A una solución de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (CAS# 1036991-50-0; 30 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) en MeOH (0.7 ml) se agregan morfolina (CAS# 110-91-8; 49 µl, 0.56 mmol, 3 eq.), AcOH (32 µl, 0.56 mmol, 3 eq.) y NaBH3CN (CAS# 25895-60-7; 35 mg, 0.56 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 21 h, luego se extingue con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

2.30. Int. 124



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

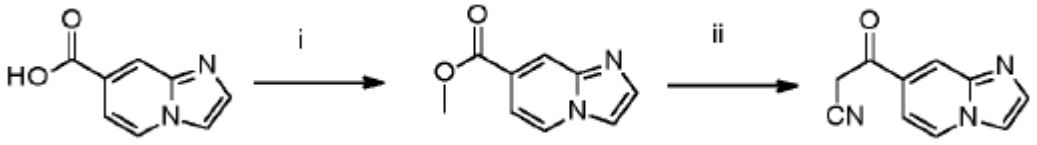
En un frasco pequeño que contiene el **Int. 58** (500

mg, 2.70 mmol, 1 eq.) se agrega una solución concentrada de HCl (solución acuosa al 37%, CAS# 7647-01-0; 1.8 ml). El frasco se sella, la solución resultante se agita a 140°C durante 18 h y luego se filtra. El sólido se lava con Et_2O y pentano para proporcionar el ácido deseado. El filtrado se concentra; el residuo se tritura con pentano, se filtra y se seca al vacío para proporcionar un segundo lote del ácido deseado.

2.30.2. Paso ii: Int. 124

A una solución del ácido preparado previamente (250 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) en THF seco (20 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega LiAlH4 (solución 1M en THF, CAS# 16853- 85-3; 3.1 ml, 3.06 mmol, 2.5 eq.). La solución resultante se agita a 0°C durante 1 h y luego se extingue sucesivamente con una solución de 4N NaOH y EtOAc. La mezcla se agita a RT durante 5 min y se filtra. El filtrado se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

2.31. Int. 144



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

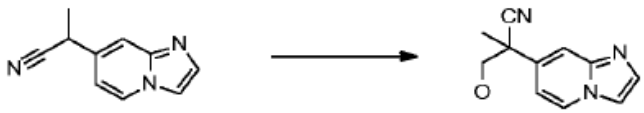
A una solución de ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-

carboxílico (CAS# 648423-85-2; 1 g, 6.16 mmol, 1 eq.) en MeOH (40 ml) se agrega ácido sulfúrico (CAS# 7664-93-9; 1 ml). La solución resultante se agita a 75°C durante 18 h y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo se diluye en EtOAc y agua, y se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío.

2.31.2. Paso ii: Int. 144

A una solución desgasificada del éster preparado antes (1.15 g, 6.53 mmol, 1 eq.) en tolueno seco (6 ml) bajo atmósfera inerte se agrega en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 624 mg, 13.1 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C y luego se agrega ANC seco (1.6 ml, 30.7 mmol, 4.7 eq.) por goteo. La solución resultante se agita a 80°C durante 18 h y luego se enfría hasta 0°C. El sólido formado se filtra, se diluye en agua y se acidifica hasta un pH por debajo de 6 con una solución de 2N HCl. El precipitado se filtra y se seca al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

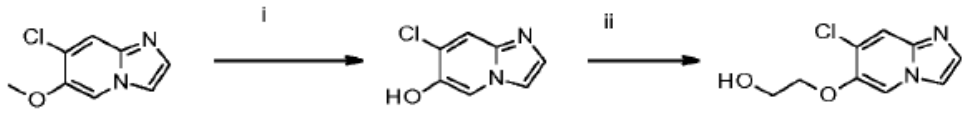
2.32. Int. 145



A una solución desgasificada del **Int. 64** (85 mg, 0.50 mmol, 2 eq.) en DMF seca (5 ml) bajo atmósfera inerte se agrega paraformaldehído (CAS# 30525-89-4; 90 mg, 1.5 mmol, 6 eq.)

luego NaH (suspensión al 60% en aceite CAS#7646-69-7; 10 mg, 0.25 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h, luego se concentra al vacío, se diluye en agua y se acidifica con una solución de 1N HCl. La capa acuosa se concentra hasta la sequedad y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para proporcionar el compuesto deseado.

2.33. Int. 155



2.33.1. Paso i: 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ol

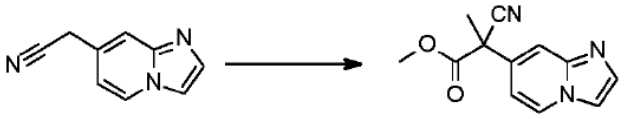
A una solución del **Int. 135** (200 mg, 1.09 mmol, 1 eq.) en DCM a -78°C se agrega tribromuro de boro (1M en DCM, CAS# 10294-33-4; 5.5 ml, 5.47 mmol, 5 eq.). La solución resultante se agita a -30°C durante 30 min, a 0°C durante 1 h y luego a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se extingue con MeOH, se agita durante 1 h, y se concentra al vacío. El residuo se tritura en EtOAc, se filtra y se seca al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

2.33.2. Paso ii: Int. 155

A una solución del intermediario preparado antes (390 mg, 2.31 mmol, 1 eq.) en dioxano (1 ml) se agregan K_2CO_3 (CAS# 584-08-7; 798 mg, 5.8 mmol, 2.5 eq.), cloruro de benciltrietilamonio (CAS# 56-37-1; 52 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq.)

seguido por la solución de óxido de etileno (2.5M en THF, CAS# 75-21-8; 9.2 ml, 23.1 mmol, 10 eq.). La suspensión resultante se calienta hasta 70°C durante 3 h y luego se agrega 2-yodoetanol (CAS# 624-76- 0; 269 µl, 3.45 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agita a RT durante 18 h, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea en fase inversa (eluyendo con agua/ACN 98/2 a 70/30) para proporcionar el compuesto deseado.

Int. 157



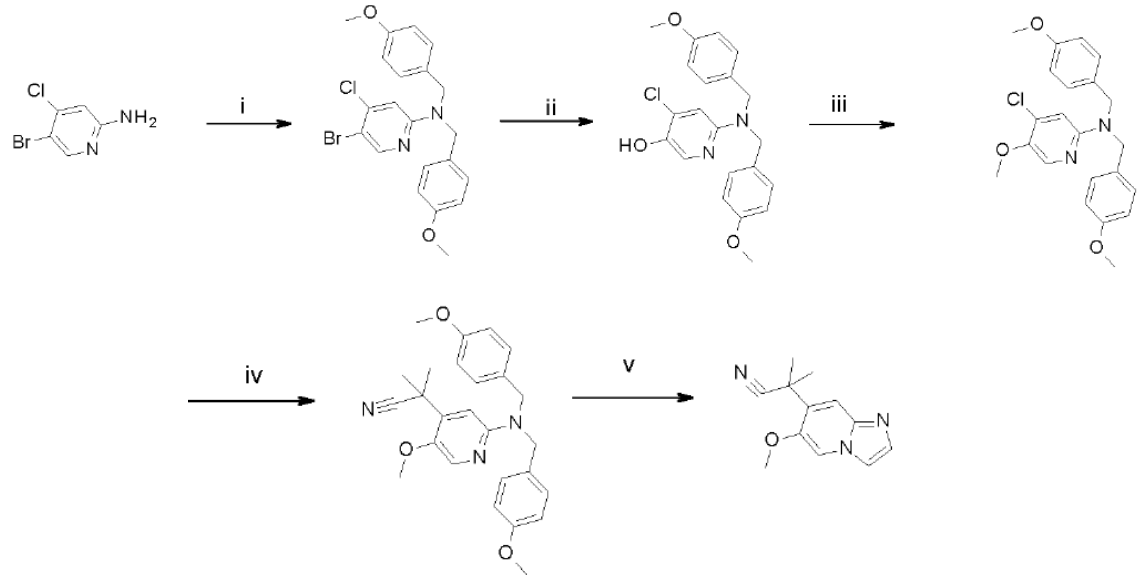
A una solución desgasificada del **Int. 62** (100 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) en carbonato de dimetilo (4 ml) bajo atmósfera inerte se agrega acetato de 1-butil-3-metilimidazolio (CAS# 284049-75-8; 12 mg, 0.064 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 130°C durante 18 h, luego se diluye con EtOAc y una solución saturada de NH_4Cl. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta la sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.35. Int. 161



A una solución del **Int. 64** (300 mg, 1.75 mmol, 1 eq.) en THF seco (2 ml) a −78°C se agrega por goteo LDA (solución 2M en THF, 1.05 ml, 2.1 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a −78°C, luego se agrega clorometil metil éter (CAS# 107-30-2; 160 µl, 2.1 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta RT, se agita durante 5 min a RT, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 90/10 a 70/30) para proporcionar el compuesto deseado.

2.36. Int. 164



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

A una solución de 5-bromo-4-cloro-piridin-2-amina

(CAS# 942947-94-;, 20 g, 93.5 mmol, 1 eq.) en DMF seca (200 ml) a 0°C se agrega en porciones NaH (suspensión al 60% en aceite, CAS# 7646-69-7; 9,72 g, 243 mmol, 2.6 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 20 min. Se agrega 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (CAS# 824-98-6; 28.8 ml, 206 mmol, 2.2 eq.) por goteo y se continúa con agitación durante 90 min a 0°C. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua (2.2 L)/Et_2O (500 ml)/EtOAc (500 ml). Las capas se separan. La extracción se realiza dos veces con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (1 L), salmuera (600 ml), se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se muele y se tritura con 2×300 ml de ciclohexano, se filtra y se seca para proporcionar el intermediario deseado.

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

A una solución de 5-bromo-4-cloro-N, N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (10 g, 22.1 mmol, 1 eq.) en THF seco (200 ml) a -78°C se agrega por goteo n-BuLi (solución 2.5 M en hexanos (CAS# 109-72-8; 11.1 ml, 27.6 mmol, 1.25 eq.). La mezcla se agita durante 1 h y luego se agrega 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS# 61676-62-8; 9.3 ml, 44.2 mmol, 2 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Luego de agitar durante 45 min, la mezcla de reacción se deja calentar hasta -20°C

manteniéndola en una mezcla de cloruro de sodio/hielo. Se agrega peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30% (CAS# 7722-84-1; 9.0 ml, 88.4 mmol, 4 eq.) por goteo. La mezcla se deja calentar hasta RT y se agita durante 45 min, luego se extingue con agua (800 ml) y se extrae con EtOAc (2×400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se alcaliniza con 800 ml de solución de 1 M NaOH seguida por la adición de 14 g de NaOH. Después de agitar durante 30 min, la solución resultante se extrae con 3×300 ml de Et_2O. El pH de la capa acuosa luego se ajusta a 6 con una solución concentrada de HCl. El precipitado formado se filtra, y se lava con agua, se seca en un horno de vacío a 40°C durante 10 h para proporcionar el intermediario deseado.

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

A una solución del intermediario preparado antes (5.85 g, 13.4 mmol, 1 eq.) en DMF seca (47 ml) se agrega Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 6.54 g, 20.1 mmol, 1.5 eq.). La suspensión resultante se agita durante 10 min a RT y luego se agrega yodometano (CAS# 74-88-4; 2.3 g, 16.1 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 1.5 h, se extingue con 600 ml de solución de agua/NaCl y se extrae con 3×150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 300 ml de agua, 200 ml de salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y

se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 95/5) para proporcionar el intermediario deseado.

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

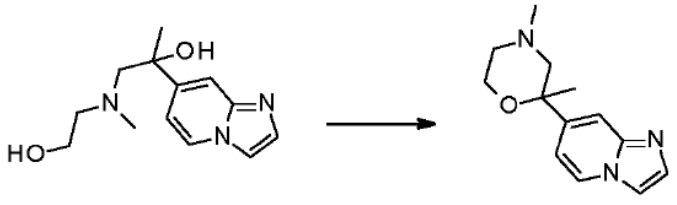
Una solución de 4-cloro-5-metoxi-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (3.43 g, 8.51 mmol, 1 eq.), 2-metilpropanonitrilo (CAS# 78-82-0; 1.5 g, 21.3 mmol, 2.5 eq.) y LiHMDS (solución 1.3 M THF, 18.3 ml, 23.8 mmol, 2.8 eq.) en THF seco (26 ml) se calienta en condiciones de microondas a 115°C durante 12 min (la reacción se lleva a cabo en 3 tubos para microondas iguales). Las mezclas de reacción combinadas se vierten en una mezcla de EtOAc (200 ml)/agua (300 ml). La capa orgánica se separa, se extrae con EtOAc, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 90/10) para proporcionar el intermediario deseado.

2.36.5. Paso v: Int. 164

A una solución agitada de 2-[2-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-5-metoxi-4-piridil]-2-metil-propanonitrilo (2.40 g, 5.51 mmol, 1 eq.) en DCM seco (96 ml) se agrega TFA (CAS# 76-05-1; 14.6 g, 127 mmol, 23 eq.) y la

mezcla se agita a RT durante 40 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se diluye con DCM (70 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (70 ml). La capa orgánica se separa y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y el solvente se evapora. El producto en bruto se suspende en EtOH seco (48 ml). Se agrega $NaHCO_3$ (CAS# 144-55-8; 1.2 g, 13.8 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla se calienta hasta 60°C. Tras agitar, se agrega 2-cloroacetaldehído (solución acuosa al 50%, CAS# 107-20-0; 1.3 ml, 9.91 mmol, 1.8 eq.) por goteo. La mezcla se calienta a 80°C durante 16 h y luego se concentra. El residuo se diluye con EtOAc (150 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml). La capa orgánica se separa; la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0 a 97/3) para proporcionar el intermediario deseado.

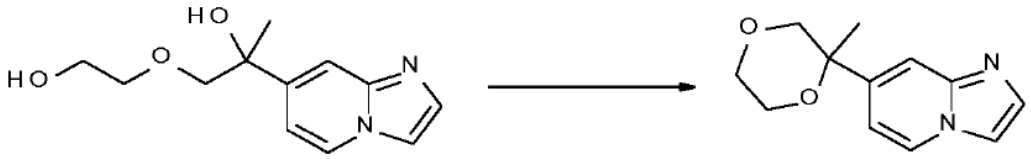
2.37. Int. 172



A una solución del **Int. 173** (50 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) a 0°C se agrega trifenilfosfina (CAS# 603-35-0; 73 mg, 0.28 mmol, 1.4 eq.). Una solución de

azodicarboxilato de diisopropilo (CAS# 2446-83-5; 55 µl, 0.28 mmol, 1.4 eq.) en DCM (1 ml) luego se introduce por goteo durante 40 min y la solución resultante se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100). Las correspondientes fracciones se concentran al vacío, se diluyen con una solución 1N HCl y se extraen con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermediario deseado.

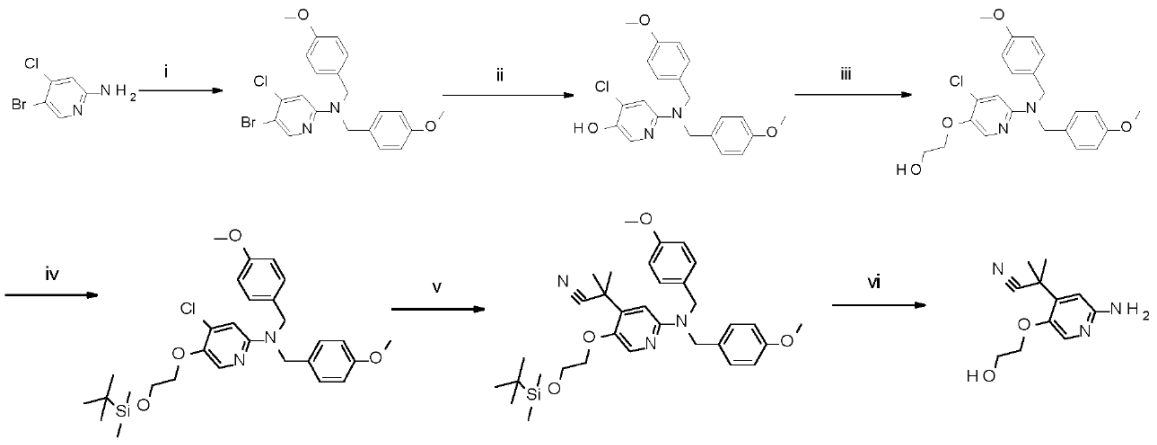
2.38. Int. 183



A una solución de trifenilfosfina (CAS# 603-35-0; 168 mg, 0.64 mmol, 1.3 eq.) en DCM (2 ml) a 0°C se agrega DIAD (CAS# 2446-83-5; 127 µl, 0.64 mmol, 1.3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 min y luego se introduce una solución del **Int. 184** (117 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h, luego se extingue con una solución 1N HCl y se extrae con DCM. Las capas se separan. La capa acuosa se alcaliniza con una solución de 2N NaOH y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización

instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para proporcionar el intermediario deseado.

2.39. Int. 186



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

A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-piridinamina (CAS# 942947-94-6; 2 g, 9.64 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml) a 0°C se agrega NaH (suspensión al 60% en aceite, CAS# 7646-69-7; 1 g, 25.1 mmol, 2.6 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 20 min a 0°C y luego se agrega cloruro de 4-metoxibencilo (CAS# 824-94-2, 2.6 ml, 19.3 mmol, 2.2 eq.) por goteo. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1.5 h. Se agrega más NaH (1 g, 25.1 mmol, 2.6 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extingue con agua, se extrae con una mezcla de Et_2O/EtOAc 50/50 (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto en bruto

se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar el intermediario deseado.

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

A una solución del intermediario preparado antes (1.5 g, 3.35 mmol, 1 eq.) en THF (35 ml) a -78°C bajo argón se agrega por goteo *n*-BuLi (2.5M en hexanos, CAS# 109-72-8; 1.7 ml, 4.2 mmol, 1.25 eq.). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 40 min, y luego se agrega 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletoxi)-1,3,2-dioxaborolano (CAS# 61676-62-8; 2.6 ml, 19.3 mmol, 2 eq.) por goteo. La solución resultante se agita a -78°C durante 45 min, y luego se calienta hasta -20°C. A esta temperatura, se agrega H_2O_2 (CAS# 7722-84-1; 1.4 ml, 13.4 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta RT y se agita durante 1 h. Se agrega agua (150 ml) y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se alcaliniza con una solución 1N NaOH y se agrega NaOH (2 g). La solución se agita durante 30 minutos a RT, se lava con Et_2O (3×100 ml) y luego se acidifica a pH=2 con una solución concentrada de HCl. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se secad bajo presión reducida para proporcionar el intermediario deseado.

2.39.3. Paso iii: 2-[[6-[bis[(4-

metoxifenil)metil]amino]-4-cloro-3-piridil]oxi]etanol

A una solución del intermediario preparado previamente (450 mg, 1.17 mmol, 1 eq.) en DMF (4 ml) se agregan Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 571 mg, 1.75 mmol, 1.5 eq.) y luego yodo-etanol (CAS# 624-76-0; 114 µl, 1.46 mmol, 1.25 eq.) La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 1.5 h, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea (eluyendo con heptano/EtOAc 100/a 50/50) para proporcionar el intermediario deseado.

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

A una solución del intermediario preparado previamente (100 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (1 ml) se agregan imidazol (CAS# 288-32-4; 39 mg, 0.56 mmol, 2.4 eq.), DMAP (CAS# 1122-58-3; 3 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) y TBDMSCl (CAS# 18162-48-6; 42 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h. Se agrega agua, y la mezcla de reacción se extrae con DCM. Las capas se separan en un separador de fases. La capa orgánica se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para proporcionar el intermediario deseado.

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

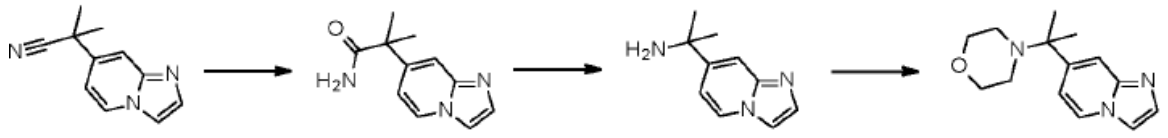
A una solución del intermediario preparado previamente (198 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) en THF (1 ml) se agregan isobutironitrilo (CAS# 78-82-0; 327 µl, 3.65 mmol, 10 eq.) y LiHMDS (1M en THF, CAS# 4039-32-1; 1.9 ml, 1.82 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos y luego a 120°C durante 20 min. Se agrega más isobutironitrilo (5 eq.) y la mezcla de reacción se irradia a 120°C durante 30 minutos más. Se agrega agua, y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas se separan, la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para proporcionar el intermediario deseado.

2.39.6. Paso vi: Int. 186

A una solución del intermediario preparado previamente (213 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) en DCM (6 ml) se agrega TFA (CAS# 76-05-1, 655 µl, 8.5 mmol, 23 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, luego se concentra, se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre

Na_2SO_4, se filtran y se concentran para proporcionar el intermediario deseado.

2.40. Int. 189



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

A una solución del **Int. 58** (500 mg, 2.70 mmol, 1 eq.) en una mezcla de CH_3CN/H_2O (1:2, 12 ml) se agrega una solución saturada de K_2CO_3 (13 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se agrega H_2O_2 (30% en agua, 8.3 ml, 81 mmol, 30 eq.) por goteo. La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. Los volátiles se concentran al vacío. La capa acuosa se extrae con DCM (dos veces) y luego EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para proporcionar la amida.

2.40.2. Paso ii: 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilpropan-2-amina

A una solución de la amida preparada antes (499 mg, 2.45 mmol, 1 eq.) en una mezcla de CH_3CN/H_2O (1/2, 12 ml) se agrega PIFA (CAS# 2712-78-9; 1.2 g, 2.97 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con una solución de 2N NaOH y se extrae con EtOAc y luego *i*-PrOH (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre

$MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para proporcionar la amina deseada.

2.40.3. Paso iii: Int. 189

A una solución de la amina preparada antes (140 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) a 0°C se agrega NaH (suspensión al 60% en aceite CAS# 7646-69-7; 96 mg, 2.40 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min y luego se agrega bis(2-bromoetil) éter (CAS# 5414-19-7; 150 µl, 1.20 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 4 h. Se agrega EtOAc, el precipitado se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se concentra y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para proporcionar el intermediario deseado.

2.41. Int. 195



A una solución del **Int. 62** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) en THF a -40°C bajo atmósfera de N_2 se agrega *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 107 mg, 0.95 mmol, 3.0 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 5 min. Luego, se agrega CD3I (CAS# 865-50-9;

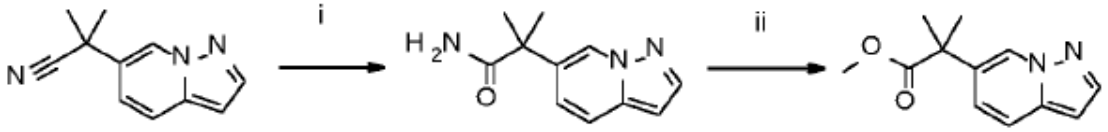
59 µl, 145 mmol, 3.0 eq.) y la solución resultante se agita durante 30 minutos a –40°C y luego 30 min a RT. La mezcla de reacción se extingue con una solución acuosa de Na2S2O3 (10%) y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el intermediario deseado.

2.42. Int. 206



A una solución de 2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilacetonitrilo **Int. 207** (66 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) en DMSO (1.65 ml) se agregan triflato de difenilvinilsulfonio (CAS# 247129-88-0; 164 mg, 0.44 mmol, 1.2 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (CAS# 6674-22-2; 167 µl, 1.11 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para proporcionar el compuesto deseado.

2.43. Int. 210



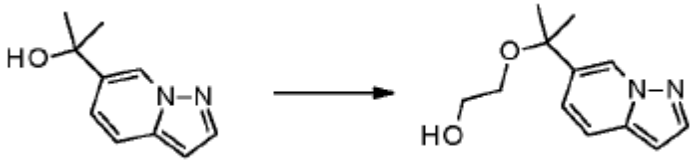
2.43.1 Paso i: 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propanamida

A una solución de 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propanonitrilo **Int. 171** (300 mg, 1.62 mmol, 1 eq.) en DMSO (8 ml) se agregan carbonato de potasio (CAS# 584-08-7; 45 mg, 0.32 mmol,0.2 eq.) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa 8.82N, CAS# 7722-84- 1; 0.367 ml, 3.24 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agita a RT durante 18 h, luego se extingue mediante la adición de agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío.

2.41.2 Paso ii: Int. 210

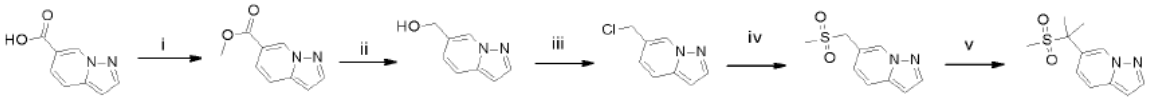
A una solución del intermediario amida preparado antes 2-metil-2-pirazolo[1,5- a]piridin-6-il-propanamida (330 mg, 1.6 mmol, 1 eq.) en MeOH (5.4 ml) se agrega N,N-dimetilformamide dimetil acetal (CAS# 4637-24-5; 2.6 ml, 19 mmol, 12 eq.). La mezcla resultante se agita a 60°C durante 18 h y luego se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el intermediario deseado.

2.44. Int. 216



A una solución de 2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilpropan-2-ol **Int. 191** (30 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) en etilenglicol (0.35 M, 0.5 ml) se agrega ácido metansulfónico (CAS# 75-75- 2; 56 µl, 0.85 mmol,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 20 h, se concentra y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 97/3) para proporcionar el intermediario deseado.

2.45. Int. 220



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

En un matraz de fondo redondo y 3 bocas contiene ácido pirazolo[1,5-a]piridin-6- carboxílico (CAS# 474432-61-6; 100 mg, 0.60 mmol, 1 eq.) se agrega HCl en MeOH (1.25M en MeOH, 4.8 ml, 6 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 18 h y luego se concentra. El residuo es se tritura con pentano, se filtra y se seca al vacío.

2.45.2. Paso ii: pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetanol

A una solución del pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo descrito previamente (250 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) en THF (12.5 ml) a 0°C se agrega por goteo LiAlH4 (solución 1M en THF, CAS# 16853-85-32.0 ml, 2.0 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, luego

se extingue con agua, se filtra sobre Celite y la torta de filtrado se lava con EtOAc. El filtrado se lava con agua, la capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc (×5). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío.

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

A una solución del pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetanol preparado previamente (173 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) en DCM (0.8 ml) se agrega por goteo 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilpropenilamina (CAS# 26189-59-3; 173 mg, 0.171 ml, 1.24 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h, y luego a RT durante 1 h. La solución de reacción se concentra y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 60/40) para proporcionar el intermediario cloruro.

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

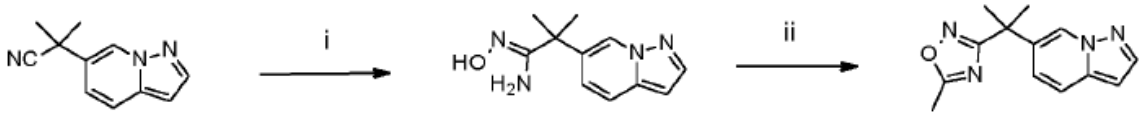
A una solución de la 6-(clorometil)pirazolo[1,5-a]piridina descrita antes (117 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) en DMF (2.3 ml) se agrega metansulfinato de sodio (99 mg, 0.82 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agita a 125°C durante 2 h, se enfría hasta RT, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/0

a 90/10) para proporcionar el intermediario sulfona.

2.45.5. Paso v: Int. 220

A una solución de la 6-(metilsulfonilmetil)pirazolo[1,5-a]piridina preparada previamente (105 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) en DMF (2.8 ml) a 0°C se agregan ioduro de metilo (CAS# 74- 88-4; 60 µl, 0.97 mmol, 2.02 eq.) y terc-butóxido de sodio (CAS# 865-48-5; 96 mg, 0.97 mmol, 2.02 eq.). La solución resultante se deja calentar hasta RT y se agita durante 8 h. Se agrega más ioduro de metilo (15 µl, 0.24 mmol, 0.5 eq.) y terc-butóxido de sodio (24 mg, 0.24 mmol, 0.5 eq.) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. Nuevamente, se agrega ioduro de metilo (15 µl, 0.24 mmol, 0.5 eq.) y terc-butóxido de sodio (24 mg, 0.24 mmol, 0.5 eq.) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a RT durante 2 días. Luego se agrega DCM (10 ml), la solución resultante se lava con una solución 2N HCl (20 ml) y agua (2*25 ml). La capa orgánica se filtra sobre un separador de fases y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el compuesto deseado.

2.46. Int. 222



2.46.1. Paso i: N'-hidroxi-2-metil-2-pirazolo[1,5-

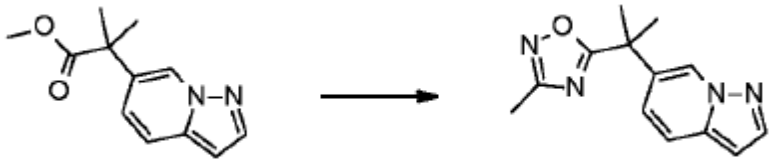
a]piridin-6-il-propanamidina

A una solución del **Int. 171** (200 mg, 1.08 mmol, 1 eq.) en EtOH (0.7 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan clorhidrato de hidroxilamina (CAS# 5470-11-1; 82 mg, 1.19 mmol, 1.1 eq.) seguido por Et_3N (452 µl, 3.24 mmol, 3.0 eq.). La solución resultante se calienta hasta 80°C durante 18 h. Se agrega más clorhidrato de hidroxilamina y Et_3N, y la mezcla se agita a 95°C durante 5 h, y luego se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100).

2.46.2. Paso ii: Int. 222

El intermediario preparado antes se diluye en anhídrido acético (CAS# 108-24-7; 1 ml) y la solución resultante se calienta hasta 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción luego se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto deseado.

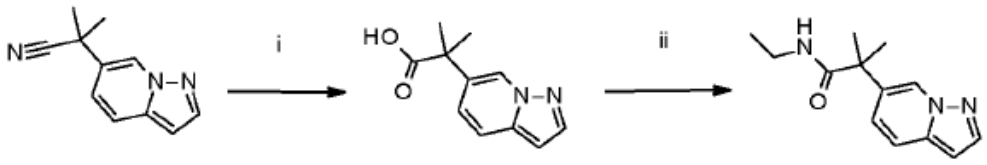
2.47. Int. 224



A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 55 mg, 1.37 mmol, 1.2

eq.) en THF (2 ml) se agrega N'-hidroxiacetimidamida (CAS Nro. 22059-22-9; 107 mg, 1.37 mmol, 1.2 eq.). La suspensión resultante se calienta hasta 60°C durante 1 h. Luego se agrega una solución del éster metil 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propanoato **Int. 210** (250 mg, 1.14 mmol, 1 eq.) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agita a 60°C durante 18 h, se extingue mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado, el cual se usa sin purificación adicional.

2.48. Int. 226



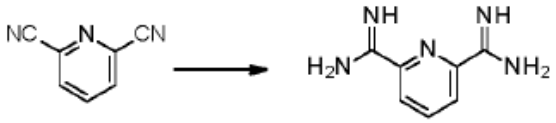
2.48.1. Paso i: ácido 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propanoico

A una solución de 2-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propanonitrilo **Int. 171** (500 mg, 2.7 mmol, 1 eq.) en EtOH (5 ml) se agrega NaOH (solución acuosa 6N, 4.5 ml, 27 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se calienta hasta 100°C durante 18 h, y se concentra al vacío. El residuo se acidifica con HCl 37% y se extrae con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío.

2.48.2. Paso ii: Int. 226

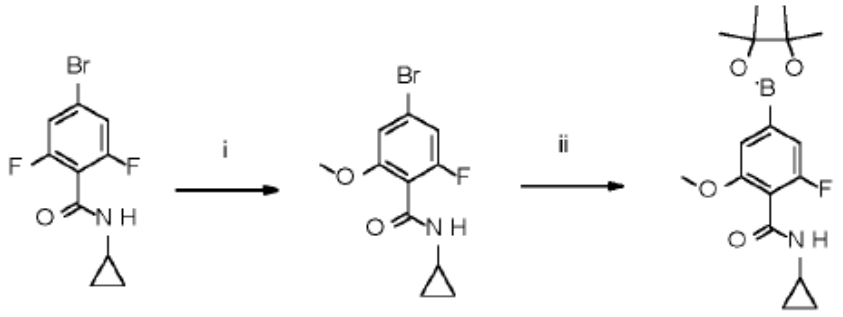
A una solución del ácido preparado antes (260 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) y etilamina clorhidrato (CAS# 557-66-4; 56 mg, 1.91 mmol, 1.5 eq.) en DCM se agregan DIPEA (CAS# 7087-68-5; 0.888 ml, 5.1 mmol, 4 eq.) y HATU (CAS# 148893-10-1; 593 mg, 1.53 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h, se extingue con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) para proporcionar el intermediario deseado.

2.49. Int. 230



A una solución de 2,6-dicianopiridina (CAS# 2893-33-6; 1 g, 0.77 mmol, 1 eq.) en MeOH (1 ml) se agrega MeONa (83 mg, 1.54 mmol, 1.9 eq.). La mezcla resultante se calienta hasta 75°C durante 18 h y luego se agrega NH_4Cl (CAS# 12125-02-9; 90 mg, 1.70 mmol, 2.2 eq.). La mezcla se agita a 75°C durante 20 min. El precipitado formado se filtra y se lava con Et_2O para proporcionar el intermediario deseado.

2.50. Int. 235



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

A una solución del **Int. 1** (4.0 g, 14 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml) se agrega MeONa (0.97 g, 17 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h, luego se extingue con agua y se extrae con DCM (×3). Las capas orgánicas combinadas se filtran sobre un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100) para proporcionar 4- bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida.

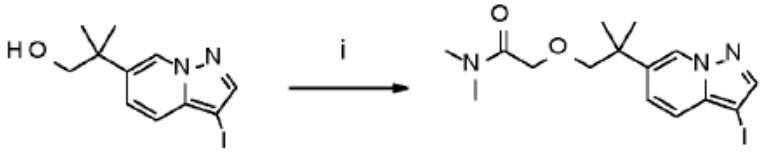
LCMS: PM (calculado): 288.1; m/z PM (observado): 288.1-290.1 (M+H)

2.50.2. Paso ii: Int. 235

A una solución desgasificada de 4-bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida (500 mg, 1.74 mmol, 1 eq.) en dioxano (9 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan B_2pin_2

(0.534 g, 2.08 mmol, 1.20 eq.), acetato de potasio (0.510 g, 5.21 mmol, 3 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 85 mg, 0.10 mmol, 0.06 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2h. Se agrega más $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 1 mg, 0.0012 mmol, 0.006 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtra sobre Dicalite®, se lava con EtOAc y se concentra. El producto en bruto se diluye con EtOAc y se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para proporcionar el intermediario deseado **Int. 235.**

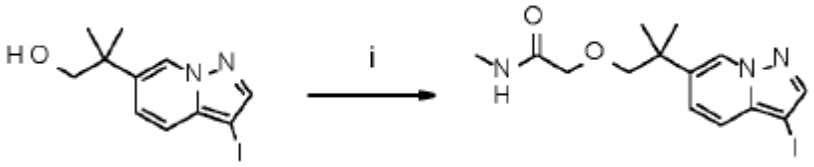
2.51. Int. 236



A una solución del **Int. 208** (0.12 g, 0.38 mmol, 1 eq.) bajo atmósfera de N_2 en THF a 0°C se agrega hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 18 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h y luego se introduce 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (CAS# 5468-77-9; 52 µl, 0.46 mmol, 1.2 eq.). Luego de 5 min de agitación a 0°C, la mezcla resultante se calienta hasta RT y se calienta a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de agua y luego se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$,

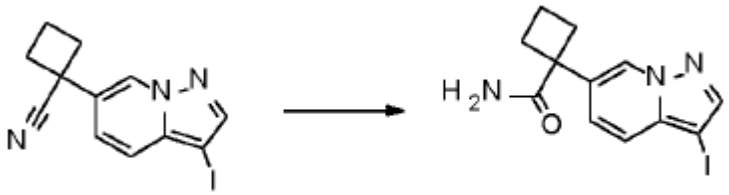
se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) proporciona el **Int. 236**.

2.52. Int. 237



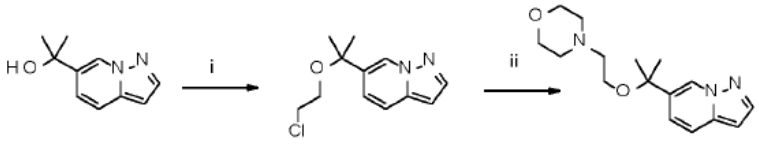
A una solución del **Int. 208** (0.12 g, 0.38 mmol, 1 eq.) bajo N_2 en THF a 0°C se agrega NaH (suspensión al 60% en aceite, 18.2 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h y luego se introduce 2-bromo-N-metilacetamida (CAS# 34680-81-4; 99 mg, 0.63 mmol, 1.7 eq.). La mezcla resultante se calienta hasta 50°C durante 36 h y a 75°C durante 1 h. Luego de enfriarse hasta RT, la mezcla de reacción se extingue mediante la adición de agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10 a 0/100) proporciona el **Int. 237**.

2.53. Int. 238



A una solución del **Int. 227** (710 mg, 2.2 mmol, 1 eq.) en DMSO (8 ml) se agregan carbonato de potasio (60 mg, 0.43 mmol, 0.20 eq.) y H_2O_2 (10.6 M en agua, 0.495 ml, 4.37 mmol, 2 eq.). La mezcla blanca resultante se agita a RT durante 18 h, luego se enfría hasta 0°C, se diluye con agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se filtra sobre un filtro hidrofóbico y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 50/50 a 0/100) para proporcionar el **Int. 238**.

2.54. Int. 240



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

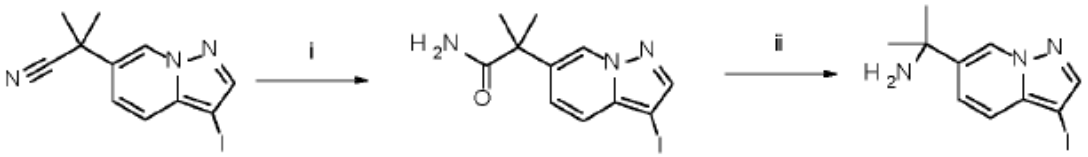
A 2-cloroetanol (CAS# 107-07-3; 0.5 ml) se agrega el **Int. 191** (30 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) y ácido metansulfónico (CAS# 75-75-2; 90 µl, 1.36 mmol, 8 eq.). La mezcla se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 6-[1-(2-cloroetoxi)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-a]piridina.

2.54.2. Paso ii: Int. 240

A 6-[1-(2-cloroetoxi)-1-metil-etil]pirazolo[1,5-

a]piridina del paso i se agrega morfolina (CAS# 110-91-8, 1 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 100°C. La solución se concentra al vacío y el producto en bruto obtenido se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el **Int. 240.**

2.55. Int. 241



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

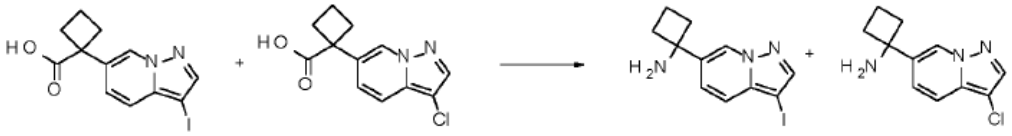
A una solución del **Int. 169** (200 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) en EtOH (3.2 ml) bajo atmósfera de N_2 se agrega carbonato de potasio (3.4 g, 28 mmol, 43 eq.) en agua (3.1 ml). La mezcla se enfría hasta 0°C y se agrega peróxido de hidrógeno (35% en masa en agua; 2.2 ml, 19 mmol, 30 eq.) se agrega por goteo rápido. La solución resultante se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanamida en bruto.

LCMS: PM (calculado): 301.1; m/z PM (observado): 302.1 y 303.1(M+H+2)

2.55.2. Paso ii*: *Int. 241

A una solución de 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanamida en bruto (paso i) en ACN (1 ml) y agua (1.8 ml) se agrega PIFA (CAS# 2712-78-9; 0.31 g, 0.71 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se agita a RT durante 18 h. Se agrega más PIFA (0.31 g, 0.71 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla se agita 25 h a RT. La solución se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 90/10) para proporcionar el **Int. 241.**

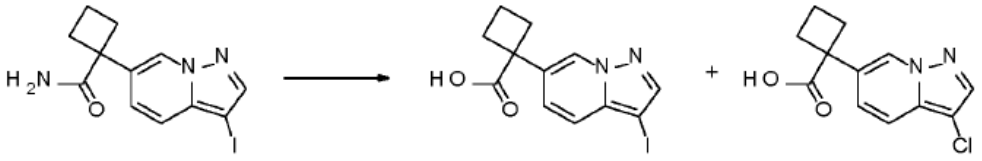
2.56. Int. 242



A una solución del **Int. 243** (325 mg, 0.95 mmol, 1 eq.) en dioxano (5 ml) bajo atmósfera de argón se agregan Et_3N (0.2 ml, 1.43 mmol, 1.5 eq.) y difenil fosforazidato (CAS# 26386- 88-9; 0.308 ml, 1.43 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 h, y luego se diluye con DCM y agua. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra. El residuo resultante se suspende en HCl 2N (5 ml) y se calienta a 60°C durante 2 h. Luego se agrega THF (5 ml) a fin de obtener una solución transparente. La solución resultante se calienta a 60°C durante 18 h. La solución luego se alcaliniza hasta pH 7-8 con NaOH 2N y luego se extrae dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se

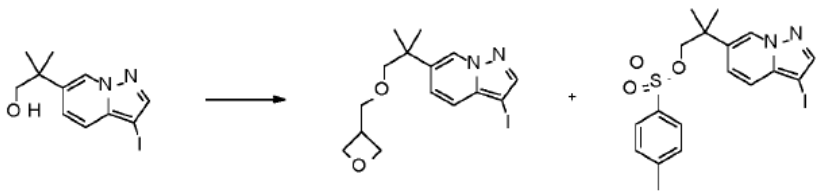
filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para proporcionar el **Int. 242** como mezcla de 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)ciclobutanamina y 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)ciclobutanamina.

2.57. Int. 243



A una solución del **Int. 238** (510 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) en dioxano (4 ml) se agrega una solución 2N HCl (4 ml, 8 mmol, 5.4 eq.). La solución resultante se calienta hasta 100°C durante 8 h y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtran con un filtro hidrofóbico y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 94/6) para proporcionar el **Int. 243** como mezcla de ácido 1-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)ciclobutanocarboxílico y ácido 1-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)ciclobutanocarboxílico.

2.58. Int. 244 e Int. 263



A una solución del **Int. 208** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón se agrega en una porción NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 17 mg, 0.42 mmol, 1.3 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 15 min. Se agrega 3-(bromometil)oxetano (CAS# 1374014-30-8;75 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h. Se agrega más NaH (17 mg, 0.42 mmol, 1.3 eq.) en una porción y la mezcla resultante se agita a RT durante 15 min. Luego se agrega la misma cantidad de 3-(bromometil)oxetano (75 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 18 h, luego se enfría hasta 0°C, se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtran sobre un filtro hidrofóbico y se concentran. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para proporcionar una mezcla de material inicial **Int. 208** y el intermediario deseado **Int. 244**.

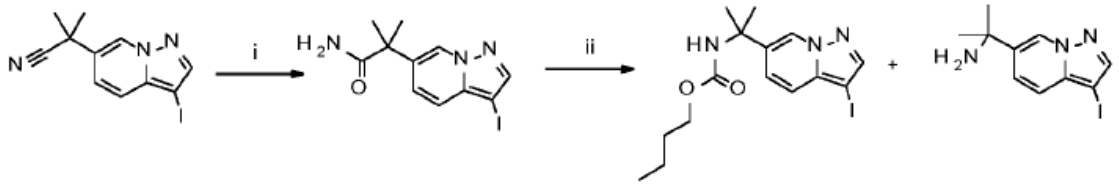
La mezcla del **Int. 208** y el **Int. 244** se disuelve en piridina (1.5 ml) y se agregan 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0.02 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (88 mg, 0.46 mmol). La solución resultante se agita a RT durante 18 h, y luego se extingue a 0°C con una solución 1N HCl, y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtran con un filtro hidrofóbico y se concentran para proporcionar

una mezcla de intermediarios **Int. 244**, **Int. 263** y los correspondientes intermediarios desyodados.

Esta mezcla de compuestos se disuelve en DMF (1 ml) y se agrega *N*-yodosuccinimida (112, mg, 0.5 mmol). La solución resultante se agita a RT durante 4 h, luego se extingue con una solución acuosa al 10% de Na2S2O3 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran al vacío.

El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc de 100/0 a 30/70) para proporcionar los intermediarios **Int. 244** (segundo eluido) e **Int. 263** (primer eluido).

2.59. Int. 245



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

A una solución del **Int. 169** (500 mg, 1.60 mmol, 1 eq.) en EtOH (8 ml) bajo atmósfera de N_2 se agrega carbonato de potasio (8.5 g, 69 mmol, 43 eq.) en agua (7.7 ml). La mezcla se enfría hasta 0°C y se agrega peróxido de hidrógeno (35% en agua; 5.5 ml, 48 mmol, 30 eq.) por goteo rápido. La solución

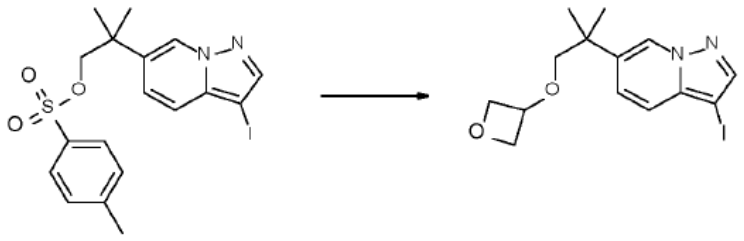
resultante se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2- metil-propanamida.

LCMS: PM (calculado): 401.2; m/z PM (observado): 402.3 (M+H)

2.59.2. Paso ii: Int. 245

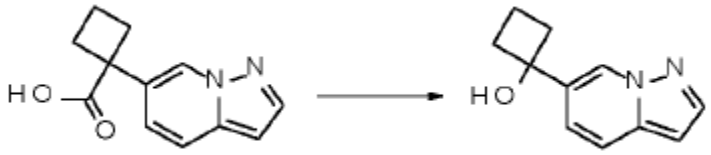
A una solución de la 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanamida preparada antes (100 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) en *n*-BuOH (0.675 ml) se agrega hipoclorito de sodio (0.42 ml, 0.76 mmol, 2.5 eq.) e hidróxido de sodio (0.304 ml, 0.91 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita a RT durante 18 h, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc (×3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 98/2 a 92/8) para proporcionar el **Int. 245** deseado como segundo compuesto eluido.

2.60. Int. 246



A una solución del **Int. 263** (120 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) en DMF (0.5 ml) se agregan Cs_2CO_3 (333 mg, 1.02 mmol, 4 eq.) y 3-hidroxioxetano (CAS# 7748-36-9; 23 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se calienta a 85°C durante 72 h, luego se diluye con agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 40/60) para proporcionar el intermediario deseado **Int. 246**.

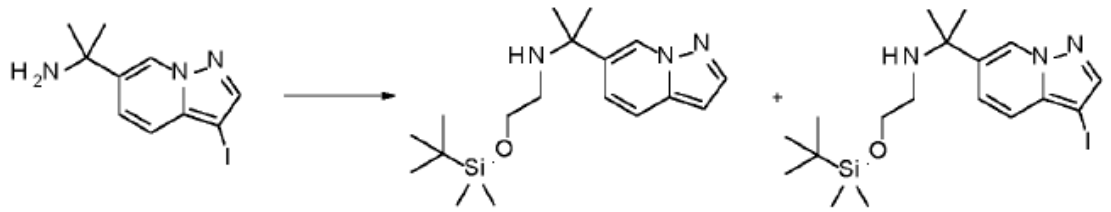
2.61. Int. 248



A una solución del **Int. 255** (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) en THF (2.3 ml) y AcOH (0.6 ml) bajo atmósfera de argón se agrega tetraacetato de plomo (CAS# 546-67-8; 260 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 h, luego se diluye con NaOH (2M en agua) (10 ml, 20 mmol, 43 eq.), y la mezcla resultante se calienta a 60°C durante 4 h. La solución de reacción se extingue mediante una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtran sobre un filtro hidrofóbico y se concentran al vacío. El residuo obtenido se purifica por

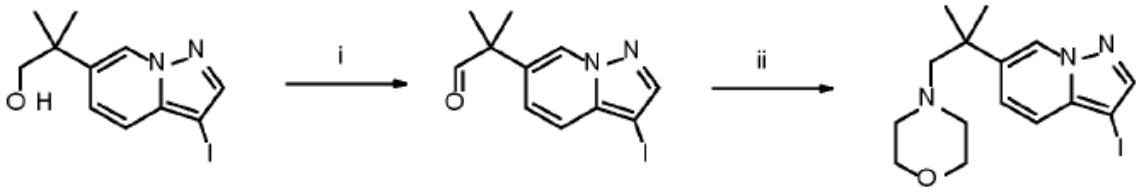
cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para proporcionar el **Int. 248.**

2.62. Int. 250



A una solución del **Int. 169** (30 mg, 0.098 mmol,1 eq.) en DCM (1 ml) se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 32 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.) y AcOH (0.5 µl, 0.01 mmol, 0.1 eq.). La mezcla se agita a RT durante 18 h, luego se concentra bajo N_2 y el producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar el intermediario deseado, **Int. 250** como segundo compuesto eluido y *N*-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il-propan-2-amina como primer compuesto eluido.

2.63. Int. 251



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

A una solución desgasificada del **Int. 208** (0.100 g, 0.32 mmol, 1 eq.) en DCM seco (16 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega periodinano de Dess-Martin (CAS# 87413-09-0; 0.163 g, 0.38 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 45 min, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se filtran a través de un separador de fases y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanal.

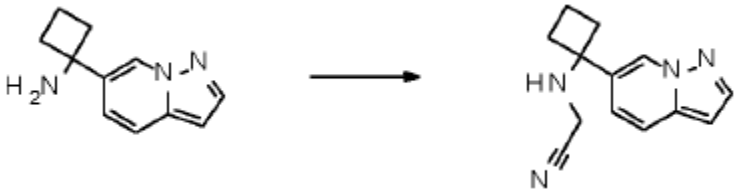
LCMS: PM (calculado): 314.1; m/z PM (observado): 315.1 (M+H)

2.63.2. Paso ii: Int. 251

A una solución del 2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanal preparado previamente (30 mg, 0.095 mmol, 1 eq.) en 1,2-dicloroetano (0.47 ml) se agregan morfolina (CAS# 110-91-8; 25 µl, 0.28 mmol, 3 eq.) e isopropóxido de titanio (CAS# 546-68-9; 43 µl, 0.14 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 65°C durante 18 h. Se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 62 mg, 0.28 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 24 h, se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego se vierte sobre 10 ml de agua, se agita durante 1 h a RT, se filtra a través de un taco de Dicalite®, y el filtrado se extrae con DCM. Las capas

orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se filtran sobre un separador de fases y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el **Int. 251.**

2.64. Int. 253



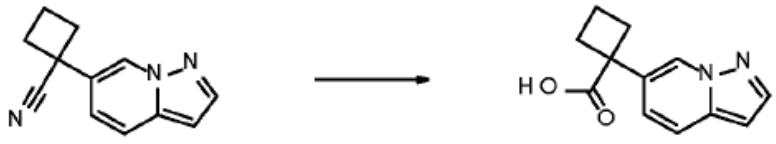
A una solución del **Int. 254** (75 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml) se agregan a 0°C carbonato de potasio (140 mg, 1.0 mmol, 2.5 eq.) y bromoacetonitrilo (CAS# 590-17-0; 0.084 ml, 1.21 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agita a 0°C 5 min y luego a RT durante 18h. Se agrega más bromoacetonitrilo (28 µl, 0.40 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 24 h, y luego se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa y se filtra con un filtro hidrofóbico. Se agrega piperidina (CAS# 110-89-4; 0.237 ml, 2.4 mmol, 6.0 eq.), y la solución resultante se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 20/80) para proporcionar el **Int. 253.**

2.65. Int. 254



A una solución del **Int. 255** (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) en dioxano (2.5 ml) se agregan Et_3N (0.10 ml, 0.72 mmol, 1.6 eq.) y fosforazidato de difenilo (CAS# 26386-88-9; 0.15 ml, 0.70 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 h, y luego se diluye con DCM y agua. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra. El residuo se disuelve en THF (2.5 ml) y se agrega una solución 2N HCl (2.5 ml). La solución resultante se calienta a 60°C durante 18 h, luego se alcaliniza hasta pH 7-8 con una solución de 2N NaOH y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtran con un filtro hidrofóbico y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para proporcionar el **Int. 254.**

2.66. Int. 255



A una solución del **Int. 229** (700 mg, 3.5 mmol, 1 eq.) en dioxano (12 ml) se agrega una solución 1N NaOH (35 ml, 70 mmol, 20 eq.). La solución resultante se calienta hasta 100°C

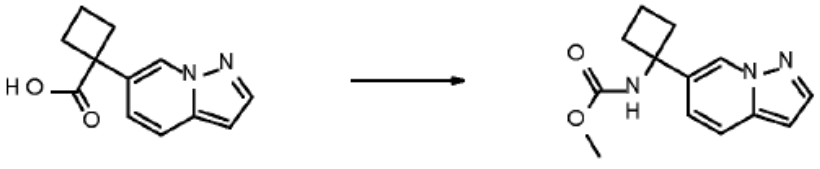
durante 18 h. Luego de enfriarse hasta RT, la capa acuosa se separa, se lava con EtOAc, se acidifica con una solución 2N HCl y finalmente se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtran con un filtro hidrofóbico y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el **Int. 255.**

2.67. Int. 257



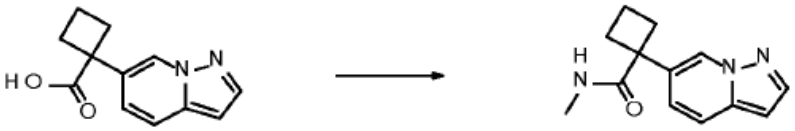
A una solución del **Int. 254** (50 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) en ACN (1.5 ml) se agregan a RT DIPEA (CAS# 7087-68-5; 93 µl, 0.53 mmol, 2 eq.) y trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (CAS# 74427-22-8; 37 µl, 0.28 mmol, 1 eq.). La solución resultante se calienta a 80°C durante 3 h, luego se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentran El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para proporcionar el **Int. 257.**

2.68. Int. 259



A una solución del **Int. 255** (75 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) en dioxano (2.0 ml) bajo atmósfera de argón se agregan Et_3N (0.073 ml, 0.52 mmol, 1.5 eq.) y fosforazidato de difenilo (CAS# 26386-88-9; 112 µl, 0.52 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 2 h y luego se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en una solución 1.25 M HCl en MeOH (CAS# 7647-01-0; 3.0 ml, 3.8 mmol, 11 eq.) y la solución se calienta a 60°C durante 18 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int. 259**.

2.69. Int. 261



A una solución del **Int. 255** (75 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) bajo atmósfera de argón se agregan a 0°C una gota de DMF y cloruro de oxalilo (solución 2M en DCM, CAS# 79-37-8; 0.263 ml, 0.5 mmol, 2 eq.) por goteo. La solución resultante se agita a 0°C durante 1 h. Se introduce metilamina (solución 2M en THF, CAS# 74-89-5; 1.8 ml, 3.6 mmol, 10 eq.) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h y luego se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa,

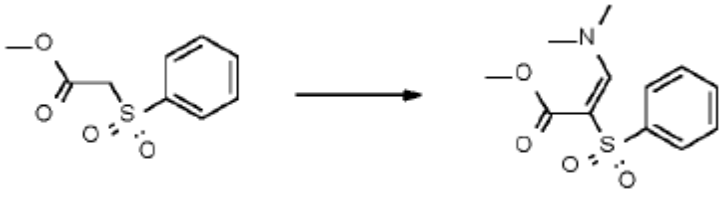
se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int. 261.**

2.70. Int. 262



A una solución del **Int. 255** (75 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) se agregan a 0°C una gota de DMF y cloruro de oxalilo (2N en DCM, CAS# 79-37-8; 0.26 ml, 0.5 mmol, 1 eq.) por goteo. La solución resultante se agita a 0°C durante 1 h. Luego se agrega morfolina (CAS# 110-91-8; 0.183 ml, 2.09 mmol, 6 eq.) por goteo a 0°C y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa, se filtra con un filtro hidrofóbico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el **Int. 262.**

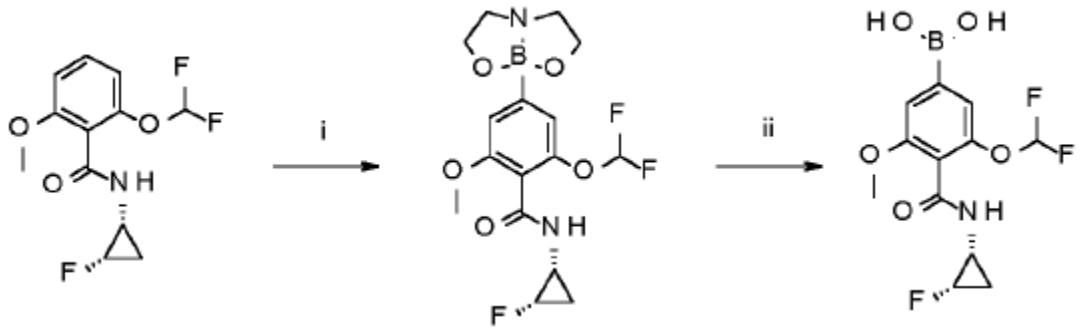
2.71. Int. 266



A una solución de fenilsulfonilacetato de metilo

(CAS# 34097-60-4; 13.17 g, 59.63 mmol, 1.00 eq.) en EtOAc (60 ml, 600 mmol, 10 eq.) se agrega N,N-dimetilformamida dimetil acetato (CAS# 4637-24-5; 12.0 ml, 89.9 mmol, 1.51 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 30 min. Se agrega lentamente heptano (13 ml) a la suspensión, la cual luego se filtra. El sólido se seca para proporcionar el **Int. 266.**

2.72. Int. 267



2.72.1. Paso i: 2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1λ4-borabiciclo[3.3.0]octan-1-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida

A una solución de 2-(difluorometoxi)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (cf. Ej. 0; 424 g, 1494.4 mmol, 1.00 eq) en THF (85 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 380 g, 1497 mmol, 1.0 eq), dtbpi (CAS# 72914-19-3; 8.20 g, 29.9 mmol, 0.02 eq.) y [Ir(OCH3)(COD)]2 (CAS# 12148-71-9; 10.11 g, 14.95 mmol, 0.01 eq). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 1 h 40 min, luego se enfría hasta 25°C. Se agrega dietanolamina (CAS# 111-42-2; 288 ml, 2991 mmol, 2.0 eq.). La mezcla de

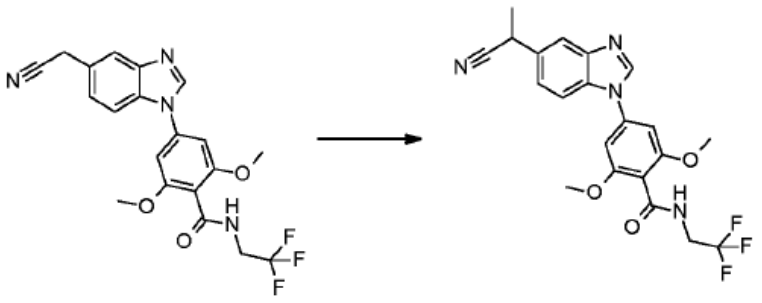
reacción se agita a 30°C durante 1 h 20 min. La suspensión se filtra. La torta se lava con THF (1200 ml) y el polvo se seca para proporcionar 2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1λ⁴-borabiciclo[3.3.0]octan-1-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.28 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.30 – 6.41 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.05 – 3.30 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 3.28 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.64 (m, 2H), 1.37 – 0.59 (m, 4H)

2.72.2. Paso ii: Int. 267

Una suspensión de 2-(difluorometoxi)-4-(2,8-dioxa-5-aza-1λ⁴-borabiciclo[3.3.0]octan-1-il)-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (563.9 g, 1457 mmol, 1.0 eq.) en ácido clorhídrico (1 mol/L) en agua desionizada (2242 ml, 2242 mmol, 1.5 eq.) se agita a 25°C durante 1 h. La suspensión se filtra. La torta se lava 3 veces con agua (500 ml) y el polvo se seca para proporcionar el **Int. 267**.

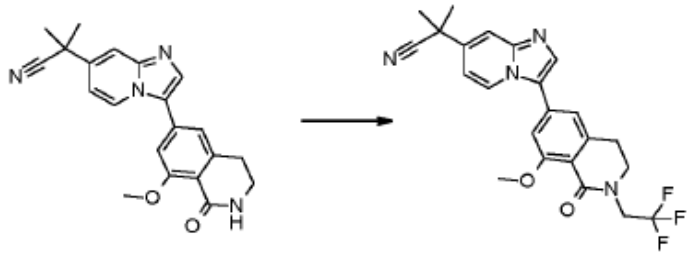
2.75. Comp. 15



A una solución del **Int. 54** (47 mg, 0.11 mmol, 1

eq.) en DCM (1.5 ml) se agregan hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, CAS# 7646-69-7; 3.9 mg, 0.10 mmol, 0.9 eq.) y ioduro de metilo (CAS# 74-88-4; 6.1 µl, 0.10 mmol, 0.9 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 72 h, luego se diluye en agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

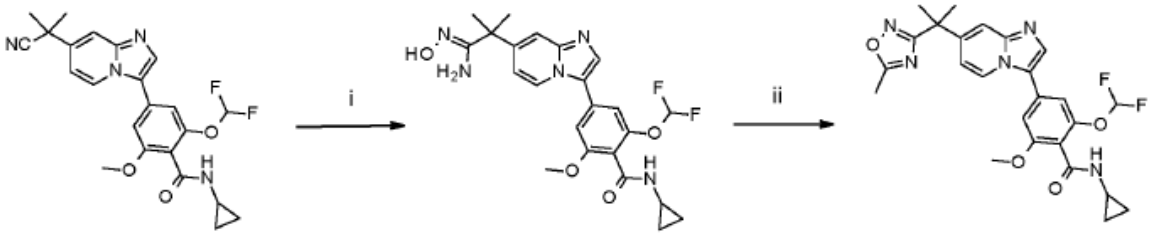
2.74. Comp. 25



A una solución del **Comp. 20** (22 mg, 0.061 mmol, 1 eq.) en THF (1.5 ml)/NMP (1 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega LiHMDS (1M en THF, CAS# CAS# 4039-32-1; 104 µl, 0.10 mmol, 1.7 eq.). Luego de 5 min de agitación a 0°C, se agrega trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (CAS# 6226-25-1; 15 µl, 0.10 mmol, 1.7 eq.). La solución resultante se deja calentar hasta RT y luego se calienta hasta 100°C durante 1 h. Luego de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se agregan las mismas cantidades de LiHMDS y trifluorometansulfonato. La solución resultante se calienta hasta 120°C durante 2 h, luego se extingue con una solución saturada de NH_4Cl y salmuera, y se extrae con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.75. Comp. 61



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

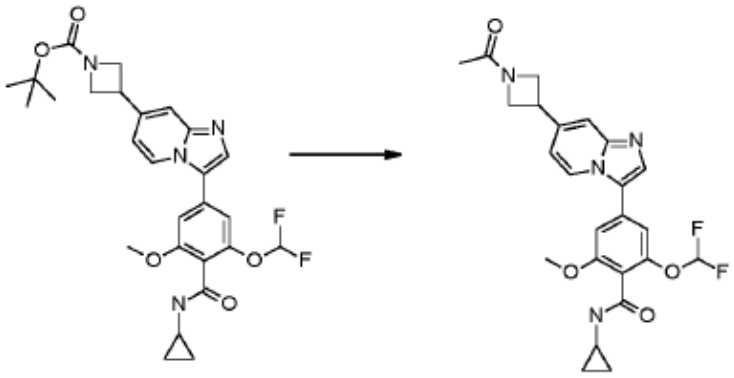
A una solución del **Comp. 19** (20 mg, 0.045 mmol, 1 eq.) en una mezcla de EtOH/agua 3.5/1 (2 ml) se agregan $NaHCO_3$ (19 mg, 0.23 mmol, 5 eq.) e hidroxilamina clorhidrato (CAS# 5470-11-1; 16 mg, 0.23 mmol, 5 eq.). La solución resultante se calienta hasta 90°C y se agita durante 3 h. Se agrega más hidroxilamina clorhidrato, y la mezcla se agita a 90°C durante 18 h, y luego se concentra al vacío. El residuo se diluye en DCM y agua, se extrae con DCM, se hace pasar a través de un separador de fases y se concentra.

2.75.2. Paso ii: Comp. 61

El intermediario preparado antes se transfiere a un reactor de microondas, se diluye en piridina (1 ml), y se agrega anhídrido acético (CAS# 108-24-7; 13 µl, 0.14 mmol, 3 eq.). El frasco se sella y se calienta hasta 140°C durante 30

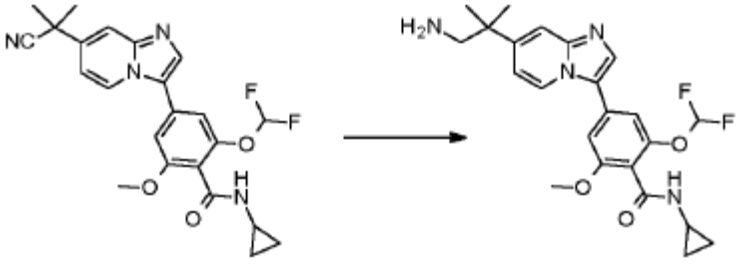
minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción luego se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.76. Comp. 63



A una solución del **Int. 87** (110 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) en DCM (1.5 ml) se agrega TFA (1.5 ml). La solución resultante se agita a RT durante 1 h y luego se concentra. El residuo se diluye en agua y EtOAc. La capa orgánica se separa. La capa acuosa luego se alcaliniza con una solución de 2N NaOH y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, se concentran al vacío y se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

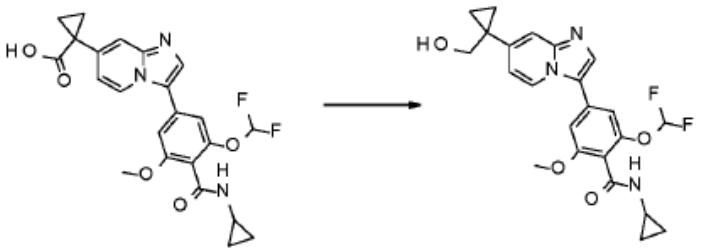
2.77. Comp. 93



A una solución del **Comp. 19** (25 mg, 0.057 mmol, 1

eq.) en THF seco (1 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se agrega por goteo LiAlH4 (solución 1 M en THF, CAS# 16853-85-3; 85 µl, 0.085 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se agita a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue sucesivamente con agua, una solución 0.1N NaOH y agua, se agita durante 10 min y luego se filtra. El filtrado se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

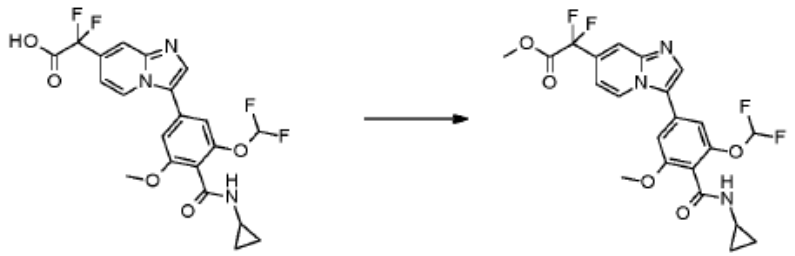
2.78. Comp. 115



A una solución del **Comp. 114** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) en THF seco (1 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega LiAlH4 (solución 1M en THF, CAS# 16853-85-3; 0.1 ml, 0.11 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agita a 0°C durante 2 h y luego a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se extingue sucesivamente con agua (4 µl), una solución al 15% de NaOH (4 µl), y agua (10 µl), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/MeOH 100/1

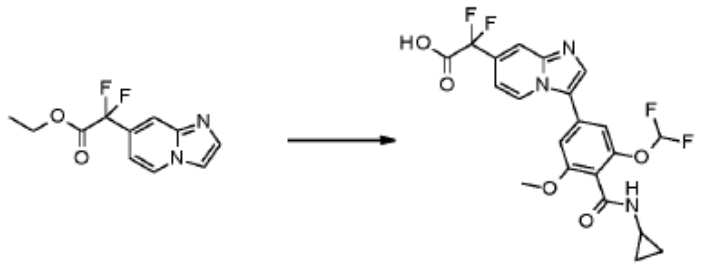
a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.79. Comp. 131



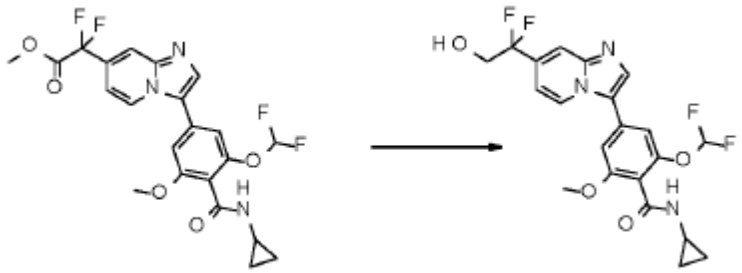
A una solución del **Comp. 132** (207 mg, 0.44 mmol, 1 eq.) en MeOH (1.1 ml) a 0°C se agrega cloruro de tionilo (CAS# 7719-09-7; 110 µl, 1.52 mmol, 3.4 eq.). La solución resultante se calienta hasta RT y se agita durante 18 h. Se agrega más cloruro de tionilo a 0°C (110 µl, 1.52 mmol, 3.4 eq.) y la mezcla de reacción se agita a RT durante 23 h, luego se concentra al vacío, se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100, luego DCM/MeOH 90/10). Después de la concentración de las correspondientes fracciones, el residuo se disuelve en ACN, se concentra al vacío y el sólido obtenido se tritura en Et_2O, se filtra y se seca para proporcionar el compuesto deseado.

2.80. Comp. 132



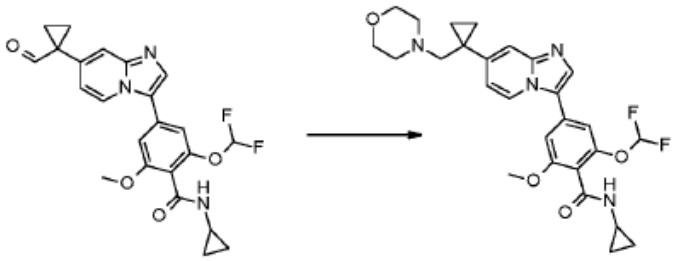
El derivado de imidazopiridina **Int. 116** (125 mg, 0.52 mmol, 1 eq.), el derivado de bromo **Int. 4** (175 mg, 0.52 mmol, 1 eq.), KOAc (153 mg, 1.56 mmol, 3 eq.) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 13 mg, 0.016 mmol, 0.03 eq.) se suspenden en DMAC seco, y la mezcla se desgasifica con N_2. La mezcla se agita a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta RT, se concentra al vacío, y se diluye en agua EtOAc y AcOH. La mezcla resultante se agita a RT durante 1 h, el precipitado se filtra, se lava con agua y EtOAc para proporcionar parte del compuesto deseado. El filtrado se extrae con EtOAc. La capa acuosa se concentra hasta la sequedad y se purifica por HPLC preparativa. El residuo luego se disuelve en DCM y MeOH, se concentra, se tritura en ACN y Et_2O, se filtra, y se lava con EtOAc y Et_2O para proporcionar el compuesto deseado.

2.81. Comp. 136



A una solución del **Comp. 131** (10 mg, 0.021 mmol, 1 eq.) en THF seco (0.5 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agrega LiBH4 (solución 2M en THF, CAS# 16949-16-8; 11 µl, 0.023 mmol, 1.1 eq.). La solución resultante se agita a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se extingue mediante 10 gotas de una solución 1N de HCl y agua, se extrae con EtOAc. La capa acuosa se alcaliniza mediante la adición de una solución 1N de NaOH y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.82. Comp. 145



A una solución del **Int. 123** (20 mg, 0.04 mmol, 1 eq.) en amortiguador AcOH/AcONa/MeOH (96 mg/61 mg/2 ml) se agregan morfolina (CAS# 110-91-8; 16 µl, 0.18 mmol, 4 eq.) La solución resultante se agita a RT durante 2 h antes de agregar NaBH3CN (CAS# 25895-60-7; 9 mg, 0.13 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 18 h y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo se diluye en DMSO y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.83. Comp. 162 y Comp. 163

El **Comp. 138** (49 mg) se diluye en MeOH (1.5 ml) y se separa por SFC preparativa quiral (columna Chiralpak® IG, 4.6 mm ID × 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula), eluyendo con 25% MeOH en CO2 líquido para proporcionar el **Comp. 162** como primer compuesto eluido y el **Comp. 163** como segundo compuesto eluido.

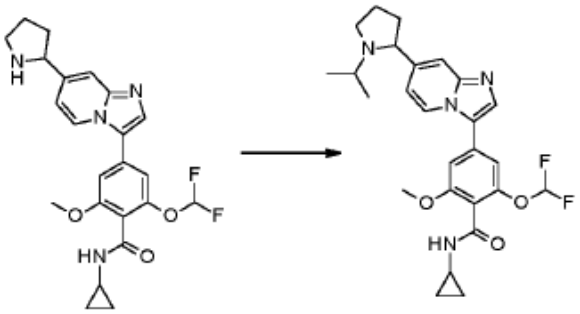
2.84. Comp. 164 y Comp. 165

El **Comp. 137** (59 mg) se diluye en EtOH (1.5 ml) y se separa por SFC preparativa quiral (columna Chiralpak® IG, 4.6 mm ID × 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula), eluyendo con 20% EtOH en CO2 líquido para proporcionar el **Comp. 164** como primer compuesto eluido y el **Comp. 165** como segundo compuesto eluido.

2.85. Comp. 189 y Comp. 190

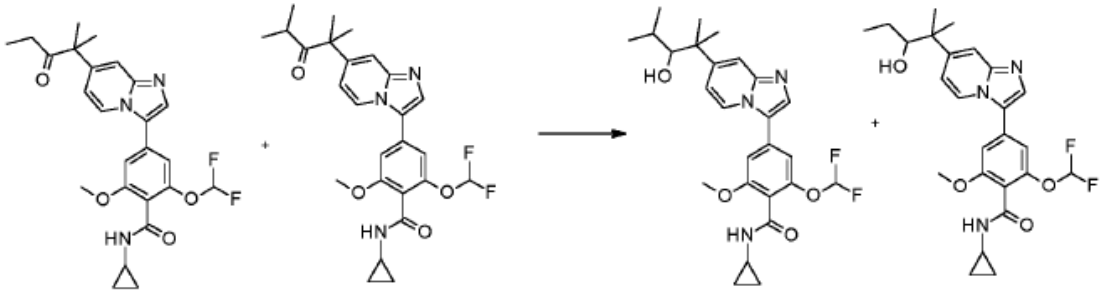
El **Comp. 176** (20 mg) se diluye en MeOH (1.5 ml) y se separa por SFC preparativa quiral (columna LUX® Cellulose C1, 10 mm ID × 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula), eluyendo con 25% MeOH en CO2 líquido para proporcionar el **Comp. 189** como primer compuesto eluido y el **Comp. 190** como segundo compuesto eluido.

2.86. Comp. 197



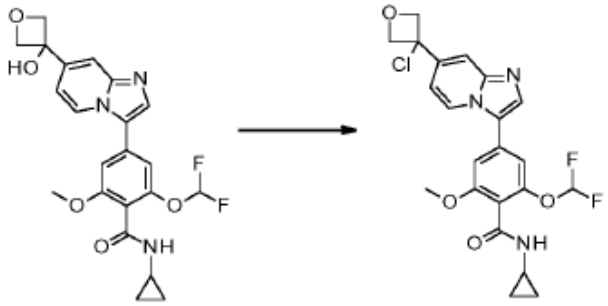
A una solución del **Comp. 188** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agregan acetona (CAS# 67-64-1; 500 µl, 6.8 mmol, 60 eq.) y una gota de AcOH. La solución resultante se agita a RT durante 1 h antes de agregar $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 36 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 18 h, luego se extingue con una solución de 2N NaOH, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 99/1 a 98/2) para proporcionar el compuesto deseado.

2.87. Comp. 201 y Comp. 202



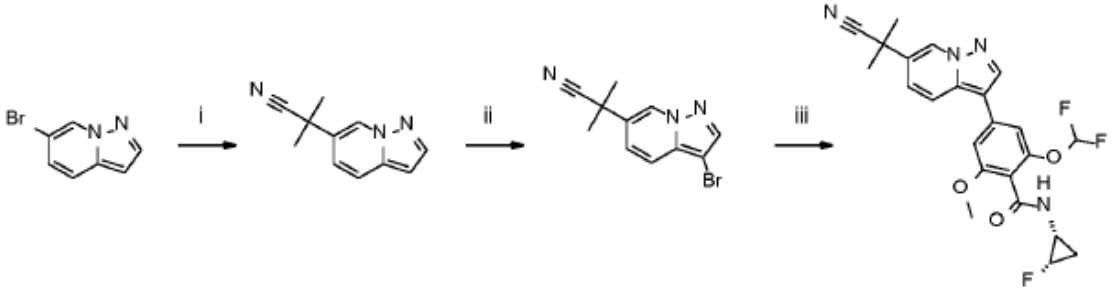
A una solución de una mezcla de cetonas **Int. 140** (150 mg, 0.312 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 ml) a RT se agrega borohidruro de sodio (24 mg, 0.62 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1.5 h, luego se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos deseados.

2.88. Comp. 217



A una suspensión de alcohol **Comp. 177** (36 mg, 0.081 mmol, 1 eq.) en DCM (1.5 ml) se agregan Et_3N (23 µl, 0.16 mmol, 2 eq.) seguido por cloruro de metansulfonilo (CAS# 124- 63-0; 13 µl, 0.16 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agita a 45°C durante 2 h, luego se extingue con agua y se concentra hasta la sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea para proporcionar el compuesto deseado.

2.89.Comp. 219 (síntesis alternativa)



2.89.1. Paso i: Int. 58 (síntesis alternativa)

En un reactor de proceso encamisado simple de 5 L con deflectores se agrega 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS# 1264193-11-4; 352 g, 1733 mmol, 1.0 eq.) y el **Int. 170** (524 g, 3466 mmol, 2.0 eq.) en xileno (1760 ml). La mezcla de reacción

se calienta a 130°C en 1 h. Se agregan 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (60 g, 103.7 mmol, 0.06 eq.) y bis(dibencilidenacetona)paladio (40 g, 69.6 mmol, 0.04 eq.) a esta temperatura. Luego de 30 min, la mezcla de reacción se enfría hasta 20°C en 1 h. La solución del producto en bruto se purifica sobre una torta de sílice (1200 g, 4 porciones). La torta primero se lava con heptano (3000 ml) para eluir el xileno. La torta luego se lava con acetona (6000 ml) para eluir el producto. El filtrado se concentra y el residuo se destila al vacío (135-140°C temperatura principal a 0.11 mbar) para proporcionar el **Int. 58.**

LCMS: PM (calculado): 185.2; m/z PM (observado): 186.0 (M+H)

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

En un reactor de proceso encamisado simple de 5 L se agrega el **Int. 58** (358 g, 1933 mmol, 1.0 eq.) en ACN (1790 ml). Se agrega *N*-bromosuccinimida (CAS# 128-08-5; 382 g, 2125 mmol, 1.1 eq.) en porciones en 30 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 20°C en 5 min y se agita por 20 min. Se agrega agua (1800 ml). La mezcla de reacción se agita por 20 min y luego se filtra (se enjuaga con 1800 ml de agua) para proporcionar 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-propanonitrilo como sólido.

LCMS: PM (calculado): 264.1; m/z PM (observado): 263.9, 265.9 (M+H)

2.89.3. Paso iii: Comp. 219

En un reactor de proceso encamisado simple de 5 L con deflectores se agrega 2-(3-bromopirazolo[1,5- a]piridin-6-il)-2-metil-propanonitrilo (220 g, 816 mmol, 1.0 eq.) y el **Int. 267** (307 g, 898 mmol, 1.1 eq.) en 1,4-dioxano (1760 ml) y agua (440 ml), seguido por carbonato de sodio (260 g, 2453 mmol, 3 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (CAS# 787618-22-8; 8.1 g, 16 mmol, 0.02 eq.) y Pd2dba3 (CAS# 51364-51-3; 3.8 g, 4.1 mmol, 0.0051 eq.). La mezcla de reacción se somete a reflujo en 40 min y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 20°C en 1 h, se filtra sobre una torta de celulosa y se enjuaga con EtOAc (1000 ml). Se agrega agua (1000 ml) y la fase orgánica se extrae. La fase orgánica se concentra. Se agrega EtOAc (1000 ml) y la mezcla se concentra nuevamente. La solución resultante se agita en un reactor de proceso encamisado simple de 5 L con deflectores, y se agrega MTBE (1100 ml) bajo agitación durante 50 min. Después de agitar durante 30 min, el precipitado se filtra y se enjuaga con MTBE (600 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido.

Tratamiento con depurador de Pd

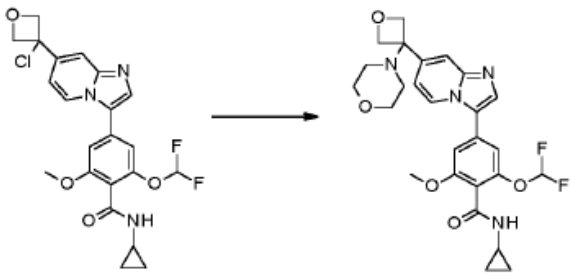
El sólido (1365 g, 2978 mmol) se solubiliza en acetona (10000 ml), y luego se agrega a un reactor de proceso

encamisado simple de 15 L. Se agrega depurador de metal SiliaMetS Tiol (SiliCycle Inc., Cat. Nro. R51030B) (500 g, 18 eq. de paladio usado). La mezcla resultante se calienta por 1 h a 60°C. La mezcla se enfría hasta 20°C en 30 min, se filtra, y se enjuaga con acetona (2000 ml). El filtrado se concentra hasta 2000 ml (se produce cristalización durante la evaporación). La mezcla se vierte en el reactor y se agrega MTBE (4000 ml) durante 1 h. El precipitado se filtra y se enjuaga con MTBE (1000 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de polvo. Reelaboración del filtrado: luego de la evaporación parcial, el filtrado se cristaliza. El sólido se filtra (se enjuaga con MTBE, 1000 ml) para proporcionar una segunda cosecha del producto deseado en forma de polvo.

Resuspensión final

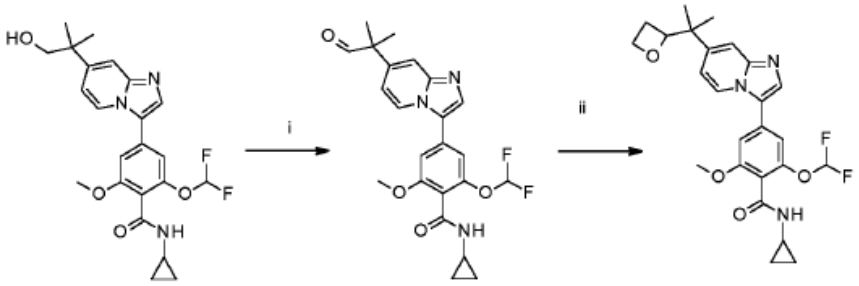
En un reactor de 15 L, los dos lotes de polvo previos se combinan (total de 1226 g), se suspenden en MTBE (7000 ml) y se agitan a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta 20°C en 30 min y se filtra (se enjuaga con MTBE, 1000 ml) para proporcionar el **Comp. 219.**

2.90. Comp. 222



Una solución del **Comp. 217** (46 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) en morfolina (CAS# 110- 91-8; 1 ml) se agita a 90°C durante 36 h, y luego se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.91. Comp. 229



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

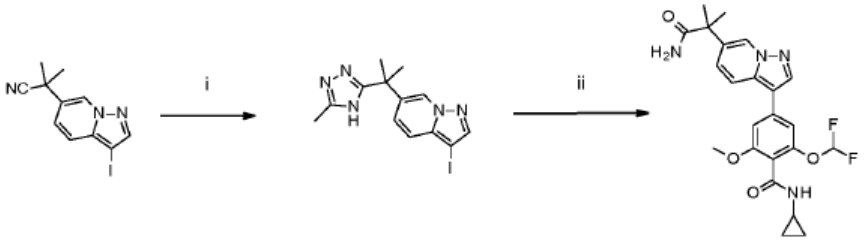
A una solución del **Comp. 150** (85 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) en DCM (9.5 ml) se agrega periodinano de Dess-Martin (CAS# 87413-09-0; 97 mg, 0.23 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 3 h, se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$, se filtra sobre un separador de fases y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el aldehído deseado.

2.91.2. Paso ii: Comp. 229

Una suspensión de ioduro de trimetilsulfoxonio (CAS# 1774-47-6; 111 mg, 0.50 mmol, 4 eq.) y *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 57 mg, 0.50 mmol, 4 eq.) en *t*-BuOH (2.6 ml) se agita a 50°C

durante 1 h. Luego se agrega una solución del aldehído descrito antes en *t*–BuOH (1 ml) por goteo mientras se agita. La mezcla resultante se agita a 50°C durante 36 h, luego se extingue con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se hacen pasar a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea y luego por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.92. Comp. 244



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

A una solución de 2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propanitrilo **Int. 169** (50 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en DMSO (1 ml) bajo atmósfera de N_2 se agregan acetamidina clorhidrato (CAS# 124–42–5; 23 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) seguido por Cs_2CO_3 (CAS# 534–17–8; 160 mg, 0.48 mmol, 3.0 eq.) y bromuro de cobre (CAS# 7787–70–4; 1.2 mg, 0.008 mmol, 0.05 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 140°C durante 1 h y luego 125°C durante 18 h. La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se

concentran al vacío.

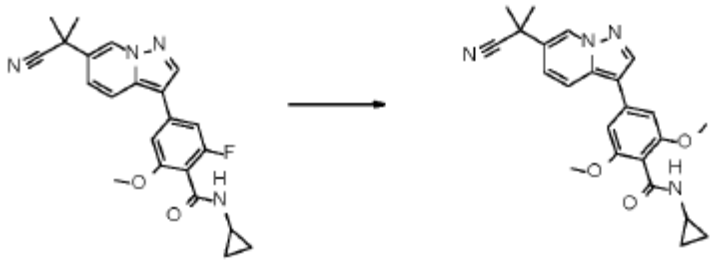
2.92.2. Paso ii: Comp. 244

A una solución desgasificada del intermediario preparado antes (59 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en una mezcla dioxano/agua bajo N_2 se agregan N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida **Int. 7** (74 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq.) seguido por Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 160 mg, 0.49 mmol, 3.1 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4; 13 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 90°C durante 45 min, luego se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.93. Comp. 257 y Comp. 258

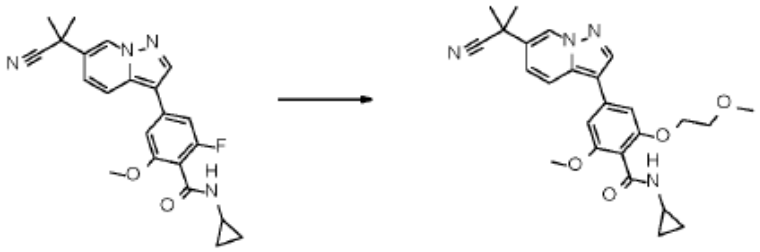
El **Comp. 241** (30 mg) se diluye en MeOH (2 ml) y se separa por SFC preparativa quiral (columna Chiralcel® OJ-H, 10 mm ID × 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula), eluyendo con 20% *i*-PrOH en CO2 líquido para proporcionar el **Comp. 257** como primer compuesto eluido y el **Comp. 258** como segundo compuesto eluido.

2.94. Comp. 259



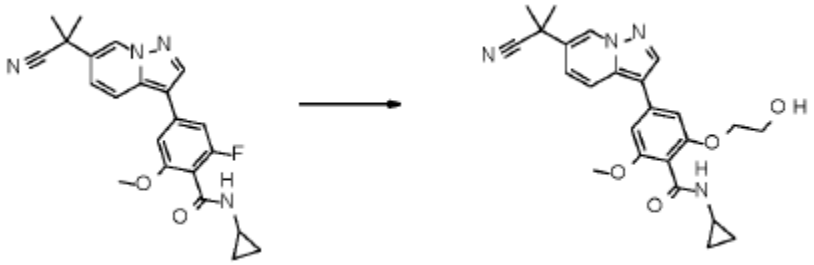
A una solución del **Comp. 252** (25 mg, 0.064 mmol, 1 eq.) en DMSO (1 ml) se agrega MeONa (CAS# 124-41-4, 11 mg, 0.19 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se agrega MeONa (11 mg, 0.19 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agita a 80°C durante 4 h, luego se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

2.95. Comp. 260



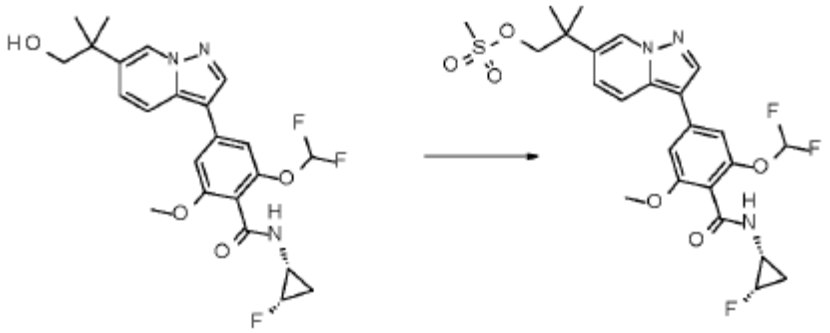
A 2-metoxietanol (CAS# 109-86-4, 0.3 ml, 4 mmol, 60 eq.) se agrega *t*-BuOK (23 mg, 0.19 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agita durante 5 minutes y luego se introduce el **Comp. 252** (0.025 g, 0.064 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h, luego se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el **Comp. 260** deseado.

2.96. Comp. 263



A etilenglicol (CAS# 107-21-1, 0.3 ml, 5 mmol, 80 eq.) se agrega *t*-BuOK (23 mg, 0.19 mmol, 3 eq.). La solución resultante se agita durante 5 min y luego se agrega el **Comp. 252** (25 mg, 0.064 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se agrega más etilenglicol (0.3 ml) y *t*-BuOK (23 mg, 0.19 mmol, 3 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 4 h. Se agrega DMSO (1 ml) y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 6 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

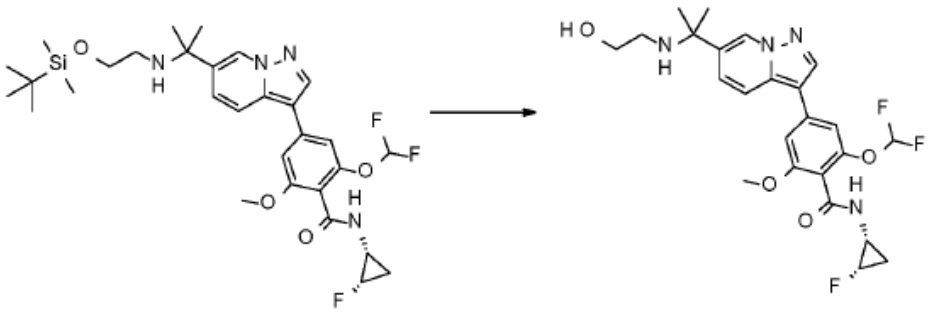
2.97. Comp. 267



A una solución del **Comp. 242** (0.253 g, 0.55 mmol, 1 eq.) en DCM (8 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 se agregan Et_3N (0.152 ml, 1.09 mmol, 2 eq.) y cloruro de metansulfonilo (65 µl, 0.82 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se filtran sobre un separador de fases y se concentran al vacío. Una alícuota del residuo en bruto obtenido

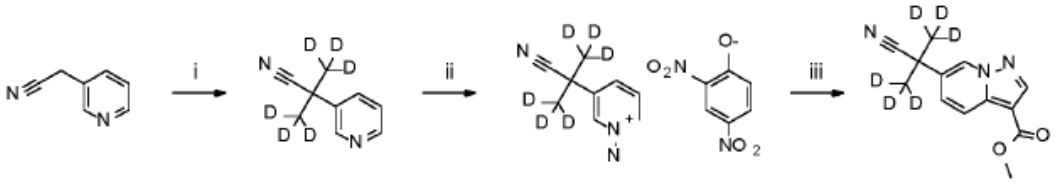
se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) y luego se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el **Comp. 267.**

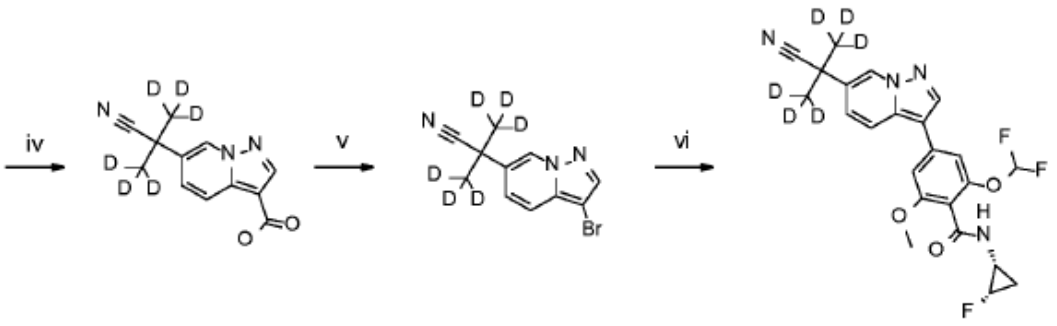
2.98. Comp. 268



A una solución del **Int. 249** (24 mg, 0.026 mmol, 1 eq.) en THF (0.5 ml) se agrega a 0°C fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, CAS# 429-41-4; 51 µl, 0.05 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita a RT durante 1 h y luego se concentra. El residuo en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100, luego DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para proporcionar el **Comp. 268.**

2.99. Comp. 275





2.99.1. Paso i: 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanitrilo

A una solución de 2-(3-piridil)acetonitrilo (CAS# 6443-85-2; 1.8 g, 15 mmol, 1.0 eq.) y CD3I (CAS# 865-50-9; 5.1 g, 35 mmol, 2.3 eq.) en THF (10 ml) a -30°C se agrega *t*- BuOK (3.8 g, 34 mmol, 2.2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h. La suspensión se filtra y la torta se lava con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanonitrilo.

LCMS: PM (calculado): 152.2; m/z PM (observado): 153.1 (M+H)

2.99.2. Paso ii: 2-(1-aminopiridin-1-ium-3-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo; 2,4-dinitrofenolato

A una solución de 3,3,3-trideuterio-2-(3-piridil)-2-(trideuteriometil)propanonitrilo (1.89 g, 12.4 mmol, 1.00 eq.)

en ACN (10 ml) se agrega en una porción N-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (CAS# 17508-17-7; 2.8 g, 14 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra para eliminar la mitad del ACN. Se agrega MTBE (10 ml). La suspensión se agita a RT durante 15 min y se filtra. La torta se lava con MTBE y el sólido se seca para proporcionar 2-(1-aminopiridin-1-ium-3-il)- 3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo; 2,4-dinitrofenolato.

2.99.3. Paso iii: metil 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3- carboxilato

A una suspensión de 2-(1-aminopiridin-1-ium-3-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo; 2,4-dinitrofenolato (3.67 g, 10.4 mmol, 1.00 eq.) en butironitrilo (18 ml) se agregan sucesivamente K_2CO_3 (2.17 g, 15.7 mmol, 1.50 eq.) y el **Int. 266** (2.80 g, 10.4 mmol, 0.996 eq.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría hasta RT y se agrega DCM (18 ml). La suspensión se agita a RT unos minutos, se filtra y la torta se lava con DCM. El filtrado se lava dos veces con solución de $NaHCO_3$ al 5%, solución de NaCl al 20%, se seca sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentra hasta que se produce la cristalización. Se agrega MTBE (10 ml) a la suspensión y esta última se deja descansar a RT durante 20 min antes de la filtración. El sólido

se lava con MTBE, luego heptano, y se seca para proporcionar 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3- carboxilato de metilo.

LCMS: PM (calculado): 249.3; m/z PM (observado): 250.4 (M+H)

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

A una solución de 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (1.62 g, 6.50 mmol, 1.00 eq.) en THF (3 ml), MeOH (3 ml), y agua (3 ml), se agrega hidróxido de litio monohidratado (CAS# 1310-66-3; 0.85 g, 19 mmol, eq.). La mezcla de reacción se agita a 40°C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se enfría hasta RT y se acidifica con solución de HCl 2M hasta un pH < 4. La suspensión se filtra y la torta se lava con agua. El sólido se seca para proporcionar ácido 6-[1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico.

LCMS: PM (calculado): 235.3; m/z PM (observado): 236.1 (M+H)

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

A una suspensión de ácido 6-[1-ciano-2,2,2-

trideuterio-1-(trideuteriometil)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (1.53 g, 6.50 mmol, 1.00 eq.) en DMF (5 ml) se agregan bicarbonato de sodio (1.6 g, 19 mmol, 2.9 eq.) y N-bromosuccinimida (CAS# 128-08-5; 1.16 g, 6.52 mmol, 1.00 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT. La reacción se detiene cuando cesa la liberación de gas. Se agrega agua (5 ml) lentamente a la mezcla de reacción. La suspensión se filtra y la torta se lava con agua. El sólido se seca y se vuelven a suspender en agua/ACN 9/1 a RT durante 20 min. La suspensión se filtra y la torta se lava con agua. El sólido se seca para proporcionar 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo.

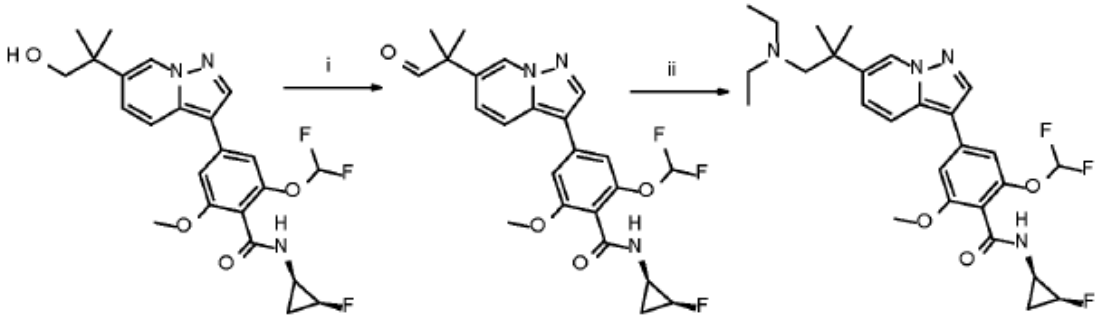
LCMS: PM (calculado): 270.2; m/z PM (observado): 271.9 (M+H)

2.99.6. Paso vi: Comp. 275

A una suspensión de 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-3,3,3-trideuterio-2-(trideuteriometil)propanonitrilo (1.3 g, 4.8 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de 1,4-dioxano (5.2 ml) y agua (1.3 ml) se agregan carbonato de sodio (1.6 g, 15 mmol, 3.1 eq.), Pd2dba3 (CAS# 51364-51-3; 25 mg, 0.027 mmol, 0.0057 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (CAS# 787618-22-8; 60 mg, 0.12 mmol, 0.025 eq.), y el **Int. 267** (1.67 g, 4.92 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción se divide en EtOAc y agua.

La solución bifásica se filtra sobre celulosa. La fase orgánica se lava con una solución al 20% de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea en una columna Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) para proporcionar el compuesto deseado.

2.100. Comp. 276



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

A una solución del **Comp. 242** (0.900 g, 1.9 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 ml) a 0°C se agrega periodinano de Dess-Martin (CAS# 87413-09-0; 0.990 g, 2.3 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h, luego se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se filtran a través de un separador de fases y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 96/04) para

proporcionar el intermediario deseado.

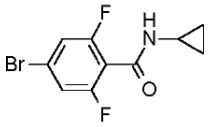
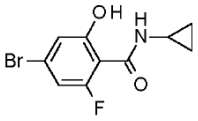
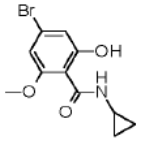
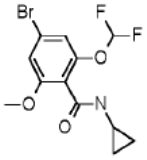
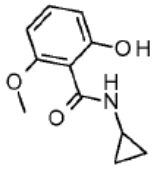
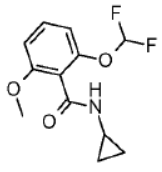
LCMS: PM (calculado): 461.4; m/z PM (observado): 462.4 (M+H)

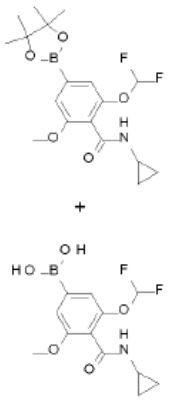
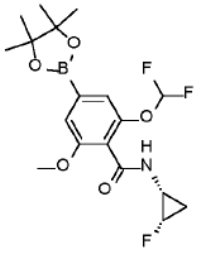
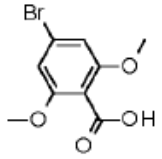
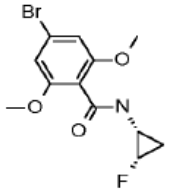
2.100.2. Paso ii: Comp. 276

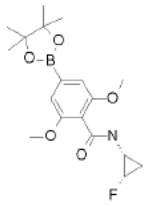
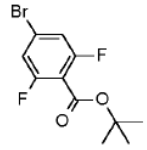
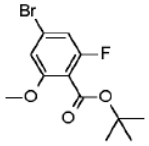
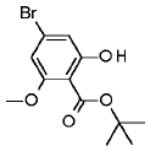
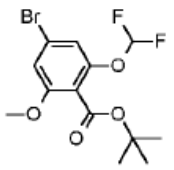
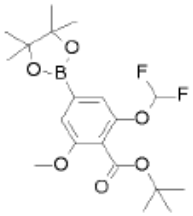
A una solución de 2-(difluorometoxi)-4-[6-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-6-metoxi-benzamida (75 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en 1,2-dicloroetano (1.0 ml) se agregan dietilamina (50 µl, 0.50 mmol, 3 eq.) e isopropóxido de titanio (CAS# 546-68-9; 96 µl, 0.32 mmol, 2.0 eq.). La mezcla resultante se agita a 65°C durante 18 h. Se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 100 mg, 0.49 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT durante 5 h, se extingue con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se filtran sobre un separador de fases y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía de vaporización instantánea en una columna Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

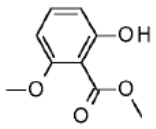
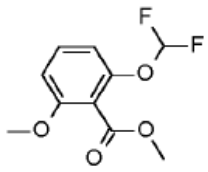
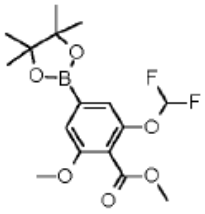
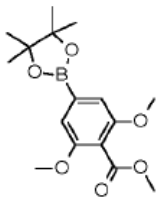
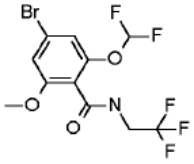
Tabla II. Intermediarios usados para obtener los compuestos de la invención

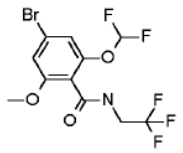
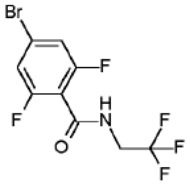
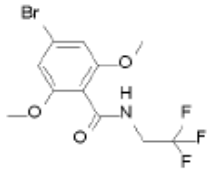
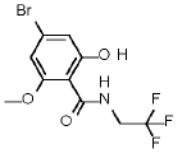
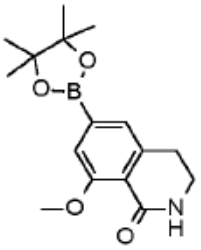
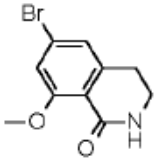
SM = Material inicial, Mtd = Método, MS Mes'd = Masa medida, NA = no medido

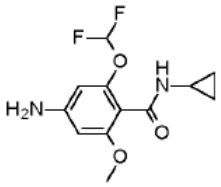
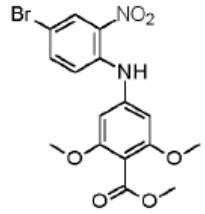
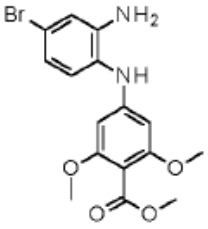
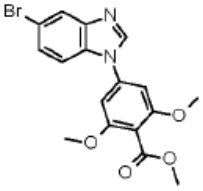
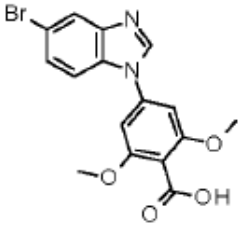
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
1		4–bromo–*N*–ciclopropil–2,6–difluoro–benzamida	CAS #183065–68–1	Ej. 0	276.1	276.1 + 278.1
2		4–bromo–*N*–ciclopropil–2–fluoro–6–hidroxi–benzamida	Int. 1	Ej. 0	274.1	273.8 + 275.8
3		4–bromo–*N*–ciclopropil–2–hidroxi–6–metoxi–benzamida	Int. 2	Q	286.1	286.3 + 288.2
4		4–bromo–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 3	R	336.1	336.3+ 338.3
5		N–ciclopropil–2–hidroxi–6–metoxi–benzamida	CAS #3147–64–6 + CAS #765–30–0	D1ii	207.2	208.4
6		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 5	R	257.2	258.4

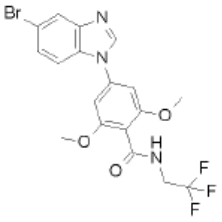
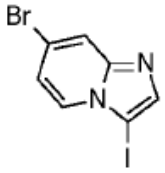
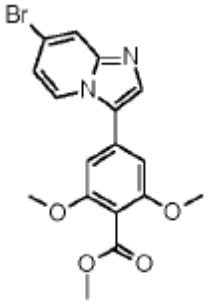
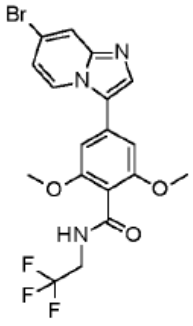
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
7		Mezcla de ácido N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzamida / 4-(ciclopropilcarbamoil) -3-(difluorometoxi)-5-metoxifenilborónico	Int. 6	P2	383.2 + 301.1	384.4 + 302.2
8		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzamida	CAS #3147–64–6	Ej. 0	401.2	402.2
9		Ácido 4–bromo–2,6–dimetoxi–benzoico	CAS #81574–70–1	D2i	261.1	261. + 263.1
10		4–bromo–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 9 + CAS Nro. 143062–84–4	D1iii	318.1	318.1 + 320.1

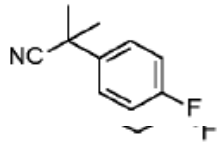
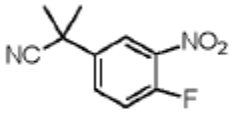
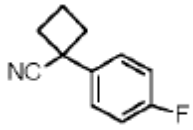
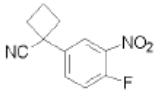
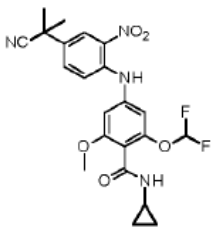
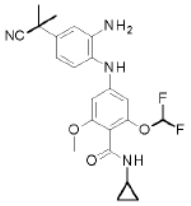
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
11		N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–2,6–dimetoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzamida	Int. 10	P1	365.2	366.4
12		4–bromo–2,6–difluoro–benzoato de terc–butilo	CAS #183065–68–1	Ej. 0	293.1	NA
13		4–bromo–2–fluoro–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 12	Q	305.1	305.1 + 307.2
14		4–bromo–2–hidroxi–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 13	Ej. 0	303.1	247.1 + 249.1
15		4–bromo–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 14	R	353.2	354.2
16		2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato de terc–butilo	Int. 15	P1	400.2	401.4

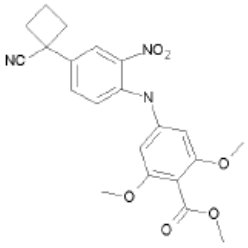
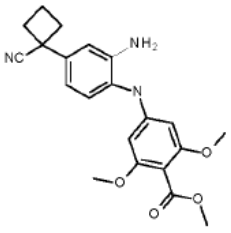
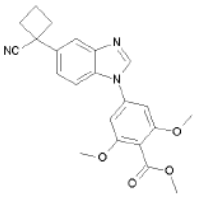
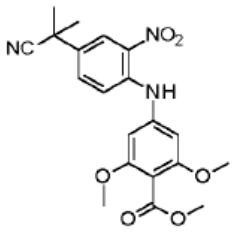
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
17		2–hidroxi–6–metoxi–benzoato de metilo	CAS #3147–64–6	Ej. 0	182.2	183.2
18		2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de metilo	Int. 17	R	232.2	233.5
19		2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato de metilo	Int. 18	P2	358.1	359.2
20		2,6–dimetoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato de metilo	Int. 21	P1	322.1	323.3
21		4–bromo–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	CAS #3956–34–1	Ej. 0	275.1 + 277.1	

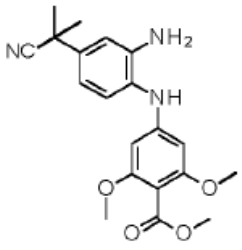
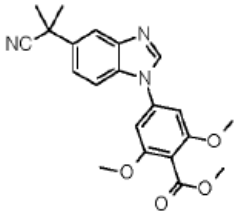
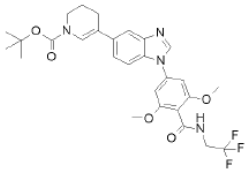
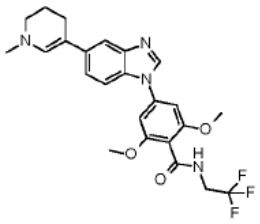
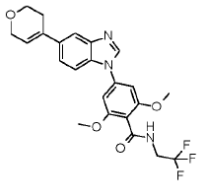
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
22		4–bromo–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	Int. 25	R	378.1	378.1 + 380.1
23		4–bromo–2,6–difluoro–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	CAS #183065–68–1 + CAS #373–88–6	Ej. 0	318.0	317.8 + 319.8
24		4–bromo–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	Int. 23	Q	342.1	343.8
25		4–bromo–2–hidroxi–6–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	Int. 24	Ej. 0	328.1	328.1 + 330.1
26		8–metoxi–6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidro–2H–isoquinolin–1–ona	Int. 27	P1	303.2	304.3
27		6–bromo–8–metoxi–3,4–dihidro–2H–isoquinolin–1–ona	CAS #1242157–15–8	Q	256.1	256. + 258.1

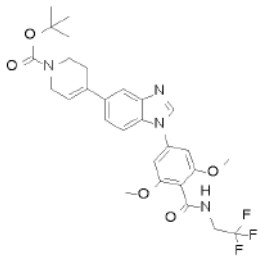
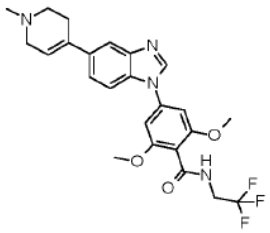
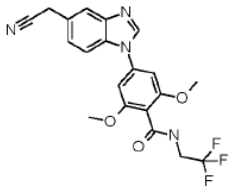
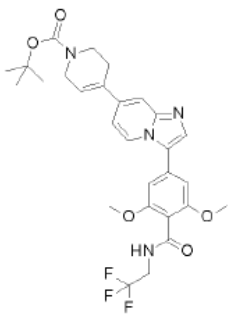
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
28		4–amino–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	CAS #3956–34–1	Ej. 0	272.2	273.2
29		4–(4–bromo–2–nitro–anilino)–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	CAS #3956–34–1 + CAS #364–73–8	F1	411.2	411.1 + 413.0
30		4–(4–bromo–2–amino–anilino)–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 29	G1	380.0	NA
31		4–(5–bromobenzimidazol–1–il)–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 30	H	391.2	391.1 + 393.1
32		Ácido 4–(5–bromobenzimidazol–1–il)–2,6–dimetoxi–benzoico	Int. 31	D2i	377.2	378.3

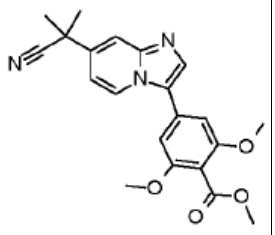
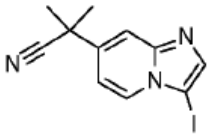
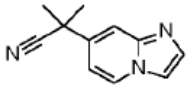
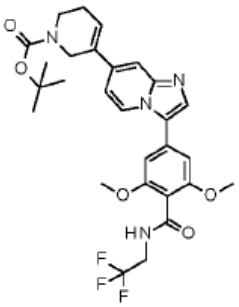
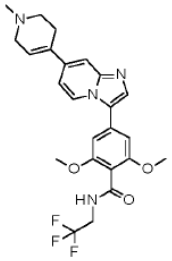
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
33		4–(5–bromobenzimidazol–1–il)–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 32 + CAS #373–88–6	D1ii	458.2	458.3 + 460.2
34		7–bromo–3–yodo–imidazo[1,2–a]piridina	CAS #808744–34–5	B	322.9	NA
35		4–(7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 34 + Int. 20	C	391.2	391.2 + 393.3
36		4–(7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 35 + CAS #753–90–2	D2	458.2	458.4 + 460.3

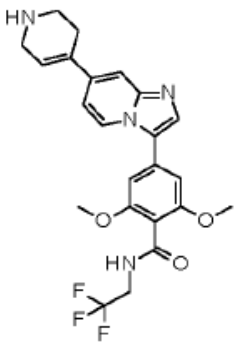
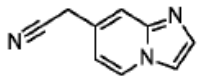
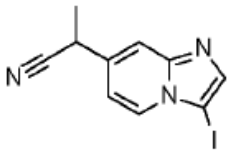
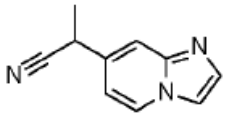
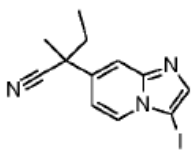
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
37		2–(4–fluorofenil)–2–metil–propanonitrilo	CAS #459–22–3	Ej. 0	163.2	NA
38		2–(4–fluoro–3–nitro–fenil)–2–metil–propanonitrilo	Int. 37	S	208.2	NA
39		1–(4–fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo	CAS #459–22–3	Ej. 0	175.2	NA
40		1–(4–fluoro–3–nitro–fenil)ciclobutanocarbonitrilo	Int. 39	S	220.2	NA
41		4–[4–(1–ciano–1–metil–etil)–2–nitro–anilino]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 38 + Int. 28	F2	460.4	461.3
42		4–[2–amino–4–(1–ciano–1–metil–etil)anilino]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 41	G2	430.5	431.4

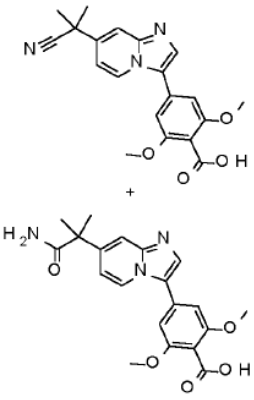
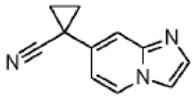
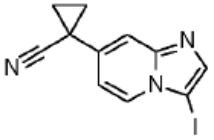
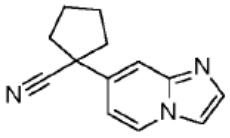
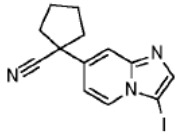
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
43		4–[4–(1–cianociclobutil)–2–nitro–anilino]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 40 + CAS #3956–34–1	F2	411.4	412.3
44		4–[2–amino–4–(1–cianociclobutil)anilino]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 43	G2	381.4	382.4
45		4–[5–(1–cianociclobutil) bencimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 44	H	391.4	NA
46		4–[4–(1–ciano–1–metil–etil)–2–nitro–anilino]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 38 + CAS #3956–34–1	F2	399.4	400.3

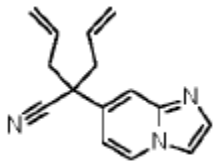
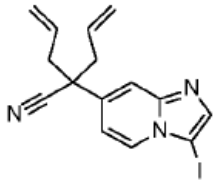
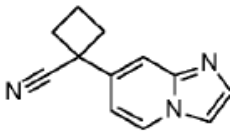
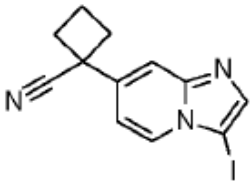
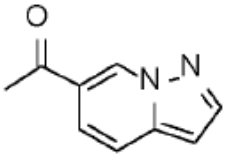
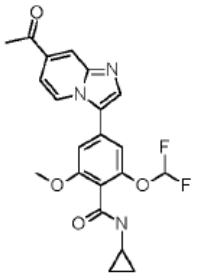
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
47		4–[2–amino–4–(1–ciano–1–metil–etil)anilino]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 46	G2	369.4	370.4
48		4–[5–(1–ciano–1–metil–etil)benzimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 47	H	379.4	380.4
49		5–[1–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil) fenil]benzimidazol–5–il]–3,4–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 33 + CAS Nro. 885693–20–9	C	560.7	561.7
50		2,6–dimetoxi–4–[5–(1–metil–3,4–dihidro–2H–piridin–5–il)benzimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	Int. 33 + CAS Nro. 1254982–25–6	C	474.5	475.6
51		4–[5–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)benzimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 33 + CAS Nro. 287944–16–5	C	461.4	462.5

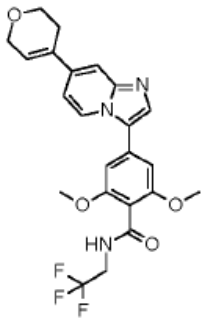
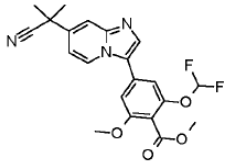
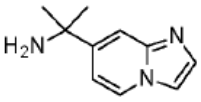
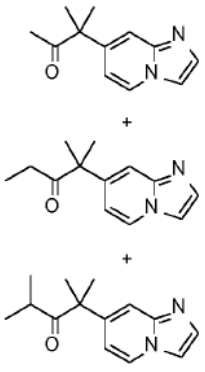
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
52		4–[1–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil) fenil]benzimidazol–5–il]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 33 + CAS Nro. 286961–14–6	C	560.7	561.7
53		2,6–dimetoxi–4–[5–(1–metil–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il)benzimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 33 + CAS Nro. 454482–11–2	C	474.4	475.4
54		4–[5–(cianometil)bencimidazol –1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamid a	Int. 33	A8	418.4	419.3
55		4–[3–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil) fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 36 + CAS Nro. 286961–14–6	C	560.5	561.9

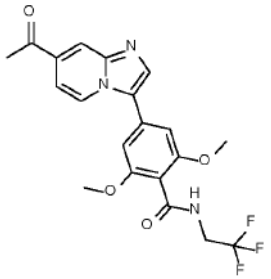
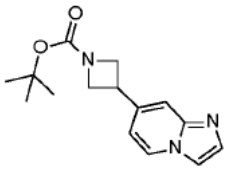
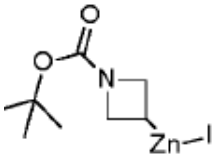
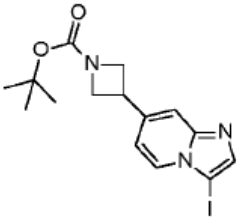
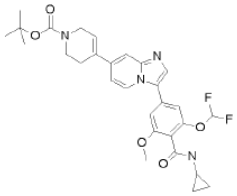
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
56		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–benzoato de metilo	Int. 57 + Int. 20	C	379.4	380.3
57		2–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)–2–metil–propanonitrilo	Int. 58	B	311.3	312.1
58		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–metil–propanonitrilo	Int. 62	Ej. 0	185.2	186.6
59		5–[3–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil) fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 36 + CAS Nro. 885693–20–9	C	560.6	562.0
60		2,6–dimetoxi–4–[7–(1–metil–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 61	K1	474.5	475.6

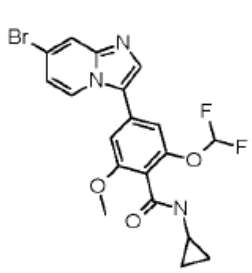
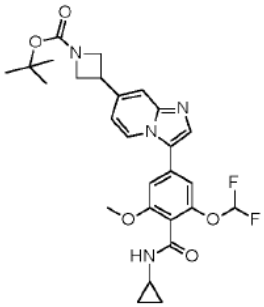
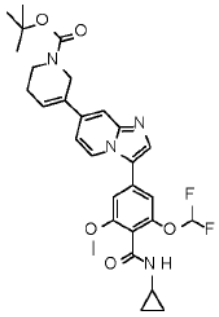
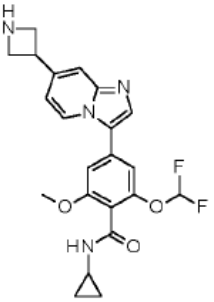
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
61		2,6–dimetoxi–4–[7–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 55	M1	460.4	461.6
62		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilacetonitrilo	CAS #808744–34–5	A8	157.1	158.1
63		2–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)propanonitrilo	Int. 64	B	297.1	298.3
64		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilpropanonitrilo	Int. 62	Ej. 0	171.2	172.3
65		2–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)–2–metil–butanonitrilo	Int. 63	Ej. 0	325.1	326.3

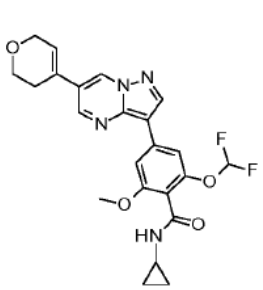
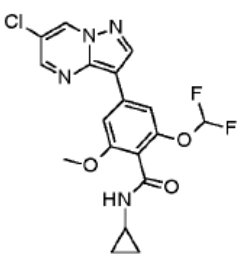
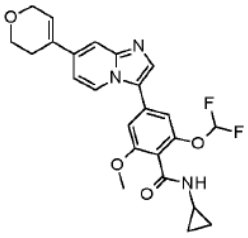
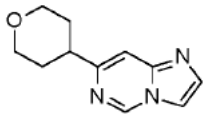
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
66		Mezcla de ácido 4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–benzoico / ácido 4–[7–(2–amino–1,1–dimetil–2–oxo–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–benzoico	Int. 56	Ej. 0	365.4 + 383.4	366.5 + 384.5
67		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilciclopropanocarbonitrilo	Int. 62	Ej. 0	183.2	184.3
68		1–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)ciclopropancarbonitrilo	Int. 67	B	309.1	310.3
69		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilciclopentancarbonitrilo	Int. 62	Ej. 0	211.3	212.6
70		1–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)ciclopentancarbonitrilo	Int. 69	B	337.2	338.5

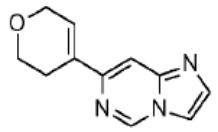
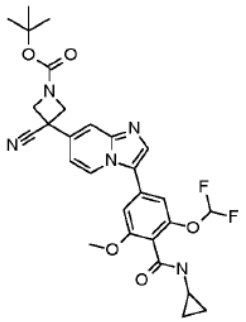
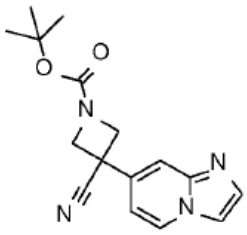
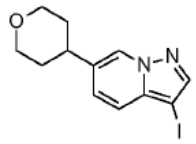
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
71		2–alil–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–pent–4–enenitrilo	Int. 62	Ej. 0	237.3	238.2
72		2–alil–2–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)pent–4–enenitrilo	Int. 71	B	363.2	364.2
73		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilciclobutancarbonitrilo	Int. 62	Ej. 0	197.2	198.1
74		1–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)ciclobutancarbonitrilo	Int. 73	B	323.1	324.0
75		1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–iletanona	CAS #1264193–11–4	Ej. 0	160.2	160.9
76		4–(7–acetilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 4 + CAS Nro. 1036991–50–0	E	415.4	416.3

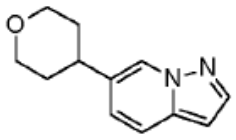
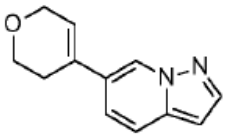
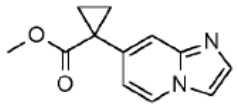
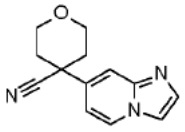
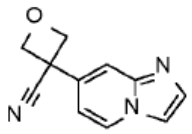
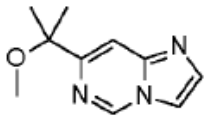
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
77		4–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 36 + CAS Nro. 287944–16–5	C	461.4	462.8
78		4-[7-(1-ciano-1-metil-1-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(diflluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de metilo	Int 57 + Int 19	C	415.4	416.7
79		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilpropan–2–amina	Int. 58	V	175.2	176.1
80		Mezcla de 3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–3–metil–butan–2–ona / 2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–metil–pentan–3–ona / 2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2,4–dimetil–pentan–3–ona	CAS #808744–34–5	Ej. 0	202.3	203.2

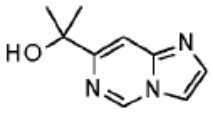
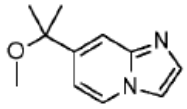
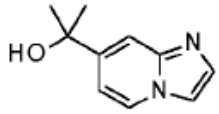
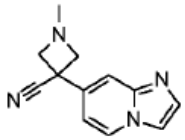
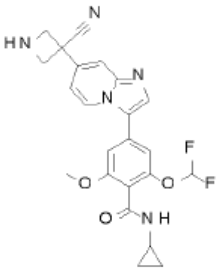
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
81		4–(7–acetilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 36 + CAS #111–34–2	Ej. 0	421.4	422.6
82		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilazetidin–1–carboxilato de terc–butilo	CAS #808744–34–5 + Int. 83	A4	273.3	274.2
83		(1–terc–butoxicarbonilazetidin–3–il)–yodo–zinc	CAS #254454–54–1	Ej. 0	NA	NA
84		3–(3–yodoimidazo[1,2–a]piridin–7–il)azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 82	B	399.2	400.1
85		4–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 86 + CAS Nro. 286961–14–6	C	554.6	555.3

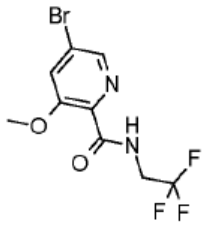
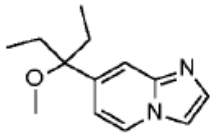
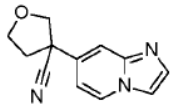
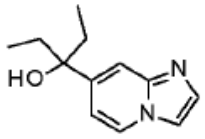
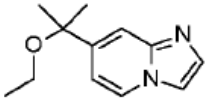
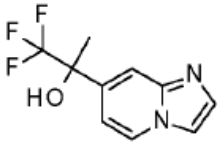
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
86		4–(7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 7 + Int. 34	C	452.2	452.1 + 454.1
87		3–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil) –3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 84 + Int. 7	C	528.5	530.4
88		5–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil) –3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 86 + CAS Nro. 885693–20–9	C	554.6	555.3
89		4–[7–(azetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 87	M2	428.4	429.1

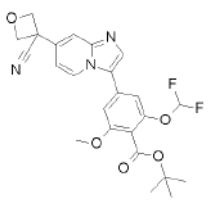
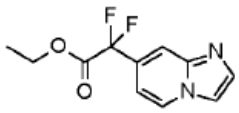
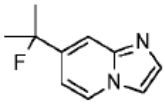
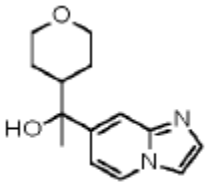
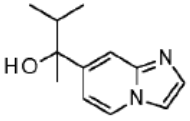
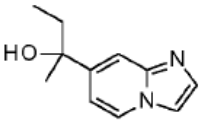
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
90		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 91 + CAS Nro. 287944–16–5	C	456.4	457.2
91		4–(6–cloropirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il)–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	CAS #1314893–92–9 + Int. 7	C	408.8	409.2
92		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 86 + CAS Nro. 287944–16–5	C	455.5	456.3
93		7–tetrahidropiran–4–ilimidazo[1,2–c]pirimidina	Int. 94	L	203.2	NA

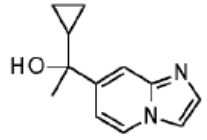
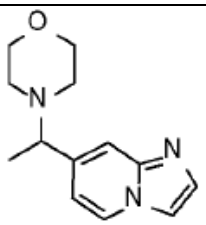
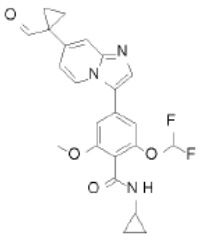
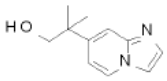
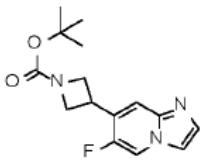
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
94		7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)imidazo[1,2–c]pirimidina	CAS # 1414959–21–9 + CAS Nro. 287944–16–5	C	201.2	202.2
95		3–ciano–3–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 96 + Int. 4	E	553.6	554.3
96		3–ciano–3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	CAS #808744–34–5 + CAS Nro. 142253–54–1	A1	298.3	299.3
97		3–yodo–6–tetrahidropiran–4–il–pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 98	B	328.1	329.1

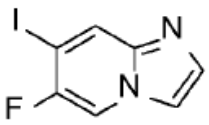
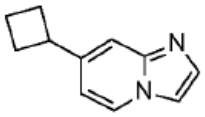
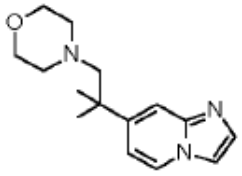
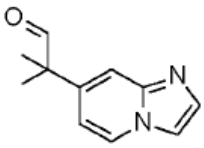
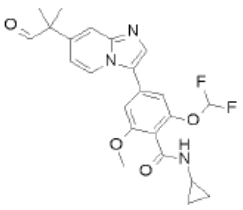
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
98		6–tetrahidropiran–4–ilpirazolo[1,5–a]piridina	Int. 99	L	202.2	203.2
99		6–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)pirazolo[1,5–a]piridina	CAS #1264193–11–4 + CAS Nro. 287944–16–5	C	200.2	201.2
100		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilciclopropancarboxilato de metilo	CAS #808744–34–5	Ej. 0	216.2	217.0
101		4–imidazo[1,2–a]piridin–7–iltetrahidropiran–4–carbonitrilo	CAS #1260903–17–0 + CAS #4295–99–2	A1	227.3	228.2
102		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxetano–3–carbonitrilo	CAS #1260903–17–0 + CAS Nro. 1420800–16–3	A1	199.2	200.1
103		7–(1–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–c]pirimidina	Int. 104	I1	191.1	192.3

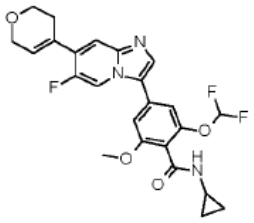
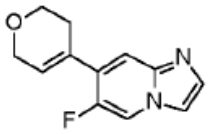
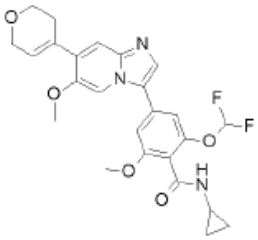
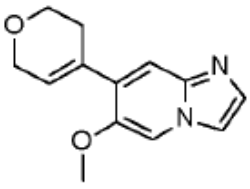
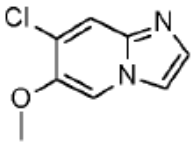
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
104		2–imidazo[1,2–c]pirimidin–7–ilpropan–2–ol	CAS #588720–90–5 + CAS #75–16–1	N2	177.1	178.2
105		7–(1–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 106	I1	190.1	191.3
106		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilpropan–2–ol	CAS #1036991–50–0	N2	176.1	177.2
107		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–metil–azetidin–3–carbonitrilo	CAS #1314900–97–4	A1	212.2	213.3
108		4–[7–(3–cianoazetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 95	M1	453.4	454.4

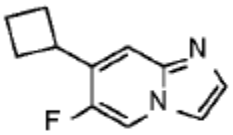
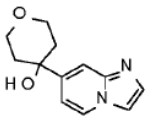
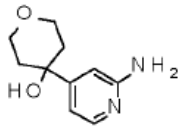
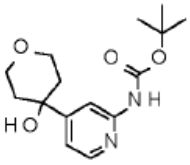
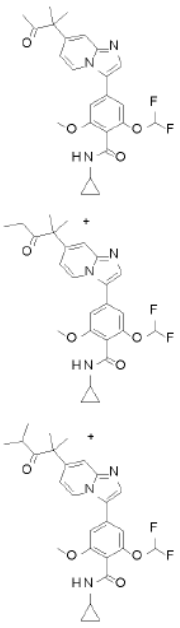
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
109		5–bromo–3–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)piridin–2–carboxamida	CAS #1142191–66–9 + CAS #373–88–6	Ej. 0	313.1	313.2 + 315.2
110		7–(1–etil–1–metoxi–propil)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 112	I1	218.3	219.4
111		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–iltetrahidrofurano–3–carbonitrilo	Int. 62	Ej. 0	213.2	214.2
112		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilpentan–3–ol	CAS #86718–01–6	N2	204.3	205.2
113		7–(1–etoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 106	I1	204.3	205.3
114		1,1,1–trifluoro–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–propan–2–ol	CAS #1036991–50–0	Ej. 0	230.2	231.3

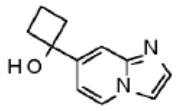
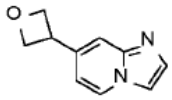
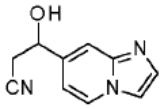
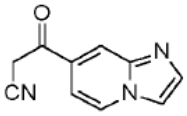
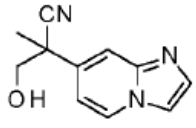
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
115		4–[7–(3–cianooxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 102 + Int. 15	E	471.5	472.4
116		2,2–difluoro–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–acetato de etilo	CAS #908269–30–7	Ej. 0	240.2	241.2
117		7–(1–fluoro–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 106	T	178.2	179.3
118		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–tetrahidropiran–4–il–etanol	CAS #1036991–50–0	N2	246.3	247.2
119		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–3–metil–butan–2–ol	CAS #1036991–50–0	N2	204.3	205.5
120		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilbutan–2–ol	CAS #1036991–50–0	N2	190.2	191.3

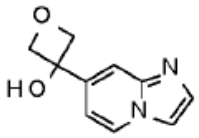
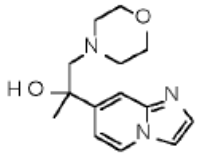
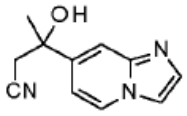
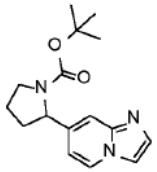
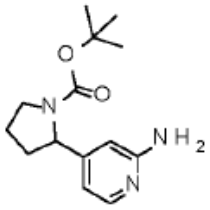
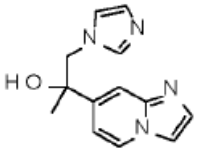
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
121		1–ciclopropil–1–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–etanol	CAS #1036991–50–0	N2	202.2	203.3
122		4–(1–imidazo[1,2–a]piridin–7–iletil)morfolina	CAS #1036991–50–0	Ej. 0	231.3	232.2
123		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–formilciclopropil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 115	U	441.4	442.3
124		2–metil–2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–propan–1–ol	Int. 58	Ej. 0	190.2	192.2
125		3–(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–7–il)azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 126	A3	291.3	292.3

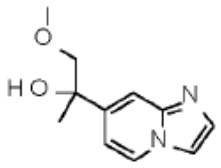
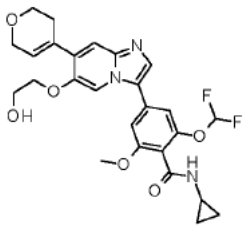
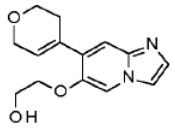
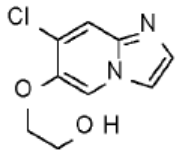
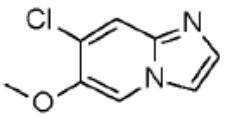
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
126		6–fluoro–7–yodo–imidazo[1,2–a]piridina	CAS #1649470–53–0	O	262.0	263.2
127		7–ciclobutilimidazo[1,2–a]piridina	CAS #4532–25–6	A3	172.2	173.2
128		4–(2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–metil–propil)morfolina	Int. 129 + CAS #110–91–8	K3	259.4	260.4
129		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–metil–propanal	Int. 124	U	188.2	189.3
130		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1,1–dimetil–2–oxo–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 150	U	443.4	444.4

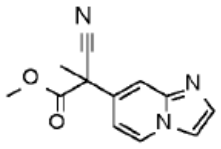
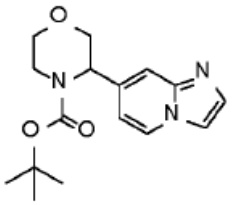
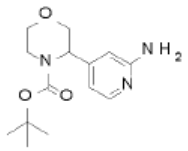
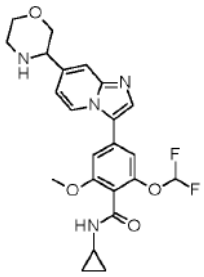
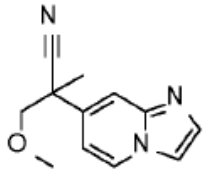
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
131		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 132 + Int. 4	E	473.5	474.5
132		7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina	Int. 126 + CAS Nro. 287944–16–5	C	218.2	219.5
133		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–metoxi–imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 134 + Int. 4	E	485.5	486.3
134		7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–metoxi–imidazo[1,2–a]piridina	Int. 135 + CAS Nro. 287944–16–5	C	230.3	231.3
135		7–cloro–6–metoxi–imidazo[1,2–a]piridina	CAS #867131–26–8	O	182.6	182.7

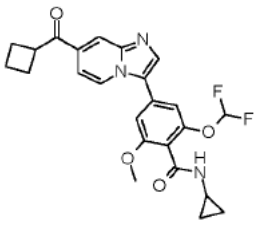
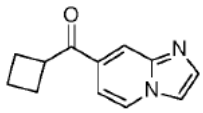
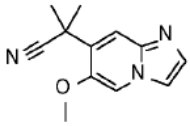
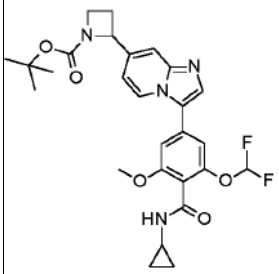
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
136		7–ciclobutil–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina	Int. 126	A3	190.2	190.8
137		4–imidazo[1,2–a]piridin–7–iltetrahidropiran–4–ol	Int. 138	O	218.3	219.3
138		4–(2–amino–4–piridil)tetrahidropiran–4–ol	Int. 139	M1	194.2	195.3
139		N–[4–(4–hidroxitetrahidropiran–4–il)–2–piridil]carbamato de terc–butilo	CAS # 207799–10–8 + CAS Nro. 29943–42–8	A7	294.3	295.4
140		Mezcla de N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1,1–dimetil–2–oxo–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida / N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1,1–dimetil–2–oxo–butil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida / N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1,1,3–	Int. 80 + Int. 4	E	457.5	458.4

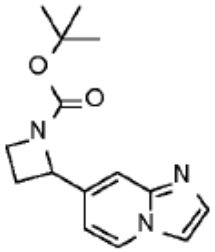
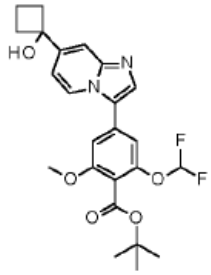
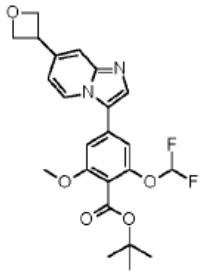
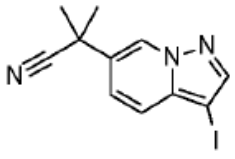
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
		trimetil–2–oxo–butil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida				
141		1–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilciclobutanol	CAS #808744–34–5 + CAS #1191–95–3	A5	188.2	189.2
142		7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridina	CAS #808744–34–5 + CAS Nro. 39267–79–3	A4	174.2	175.2
143		3–hidroxi–3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–propanonitrilo	Int. 144	N1	187.2	188.2
144		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–3–oxo–propanonitrilo	CAS #648423–85–2	Ej. 0	185.2	186.3
145		3–hidroxi–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–metil–propanonitrilo	Int. 64	Ej. 0	201.2	201.9

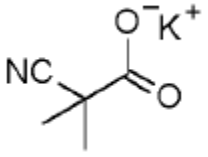
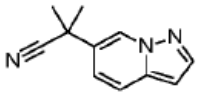
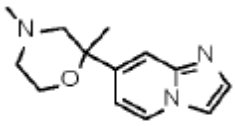
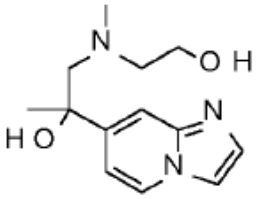
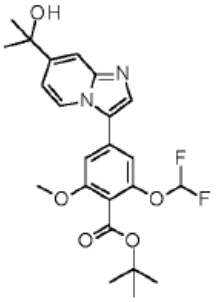
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
146		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxetan–3–ol	CAS #808744–34–5 + CAS #6704–31–0	A5	190.2	191.3
147		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–morfolino–propan–2–ol	CAS #1036991–50–0 + CAS #110–91–8	N3	261.3	262.4
148		3–hidroxi–3–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–butanitrilo	Int. 144	N2	201.2	202.4
149		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilpirrolidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 150	O	287.4	288.4
150		2–(2–amino–4–piridil)pirrolidin–1–carboxilato de terc–butilo	CAS #84249–14–9	A6	263.3	264.4
151		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–imidazol–1–il–propan–2–ol	CAS #1036991–50–0 + CAS #288–32–4	N3	242.3	243.4

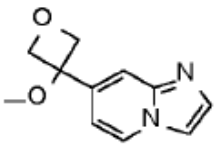
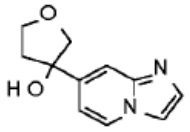
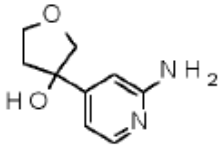
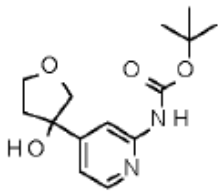
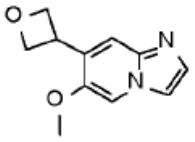
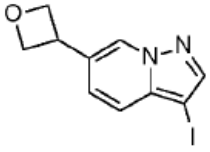
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
152		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–metoxi–propan–2–ol	CAS #1036991–50–0 + CAS #151–50–8	N3	206.2	207.4
153		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–(2–hidroxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 154 + Int. 4	E	515.5	516.4
154		2–[7–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–6–il]oxietanol	Int. 155 + CAS Nro. 287944–16–5	C	260.3	261.3
155		2–(7–cloroimidazo[1,2–a]piridin–6–il)oxietanol	Int. 156	Ej. 0	212.6	213.2
156		7–cloro–6–metoxi–imidazo[1,2–a]piridina	CAS # 867131–26–8	O	182.6	182.8+ 185.1

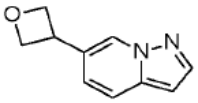
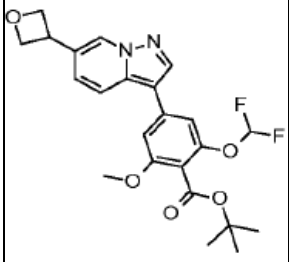
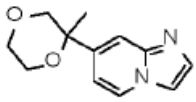
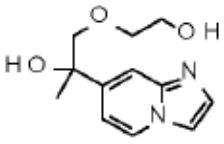
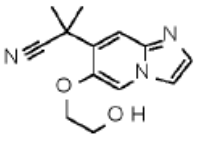
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
157		2–ciano–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–propanoato de metilo	Int. 62	Ej. 0	229.2	230.2
158		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilmorfolin–4–carboxilato de terc–butilo	Int. 159	O	303.4	304.3
159		3–(2–amino–4–piridil)morfolin–4–carboxilato de terc–butilo	CAS # 84249–14–9	A6	279.3	280.3
160		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–morfolin–3–ilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida	Comp. 186	M1	458.5	459.4
161		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–3–metoxi–2–metil–propanonitrilo	Int. 64	Ej. 0	215.3	216.5

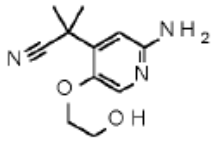
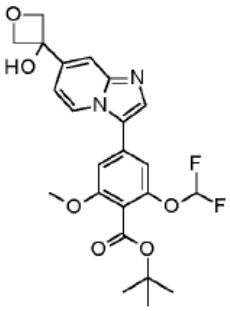
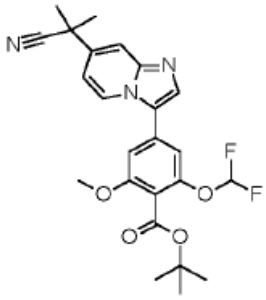
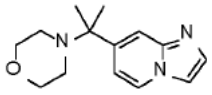
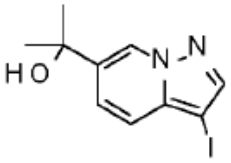
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
162		4–[7–(ciclobutancarbonil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 163 + Int. 4	E	455.4	456.4
163		ciclobutil(imidazo[1,2–a]piridin–7–il)metanona	CAS # 808744–34–5	A5	200.2	201.3
164		2–(6–metoxiimidazo[1,2–a]piridin–7–il)–2–metil–propanonitrilo	CAS # 942947–94–6	Ej. 0	215.1	216.2
165		2–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 166 + Int. 4	E	528.5	529.5

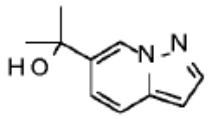
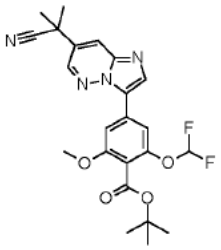
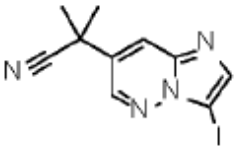
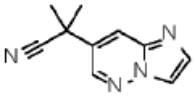
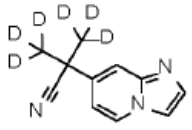
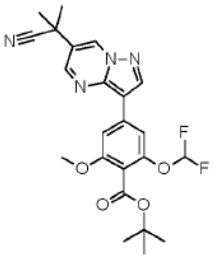
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
166		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–ilazetidin–1–carboxilato de terc–butilo	CAS # 84249–14–9	O	273.3	274.4
167		2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxiciclobutil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 141 + Int. 15	E	460.5	461.4
168		2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzoato de terc–butilo	Int. 142 + Int. 15	E	446.4	447.4
169		2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propanonitrilo	Int. 171	B	311.1	312.1

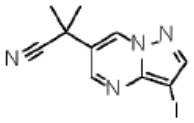
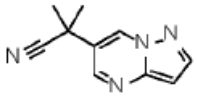
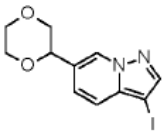
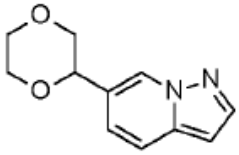
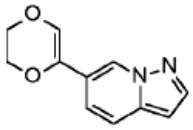
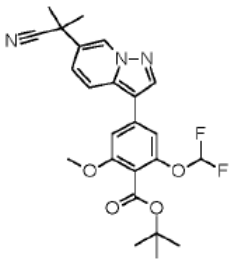
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
170		2–ciano–2–metil–propanoato de potasio	CAS #1572–98–1	W	151.2	NA
171		2–metil–2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–propanonitrilo	CAS # 1264193–11–4 + Int. 170	A2	185.2	186.1
172		2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2,4–dimetil–morfolina	Int. 173	Ej. 0	231.3	232.4
173		1–[2–hidroxietil(metil)amino]–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–propan–2–ol	CAS # 1036991–50–0 + CAS #109–83–1	N3	249.3	250.3
174		2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 106 + Int. 15	E	448.5	449.4

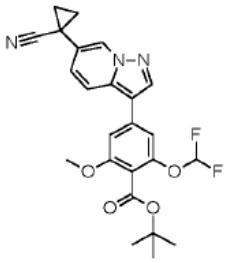
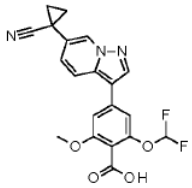
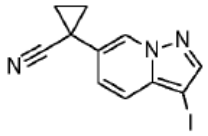
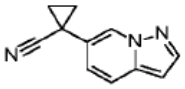
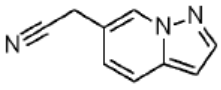
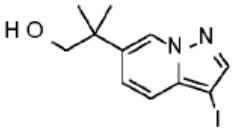
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
175		7–(3–metoxioxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 146	I1	204.2	205.2
176		3–imidazo[1,2–a]piridin–7–iltetrahidrofuran–3–ol	Int. 177	O	204.2	205.4
177		3–(2–amino–4–piridil)tetrahidrofurano –3–ol	Int. 178	M1	180.2	181.2
178		N–[4–(3–hidroxitetrahidrofuran–3–il)–2–piridil]carbamato de terc–butilo	CAS # 207799–10–8 + CAS Nro. 22929–52–8	A7	280.3	281.4
179		6–metoxi–7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 156	A4	204.2	205.2
180		3–yodo–6–(oxetan–3–il)pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 181	B	300.1	301.2

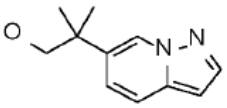
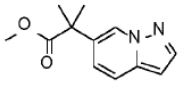
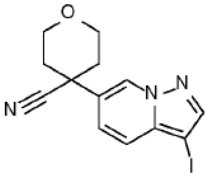
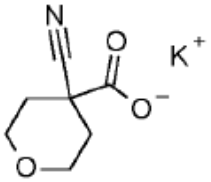
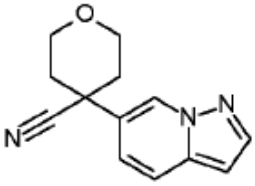
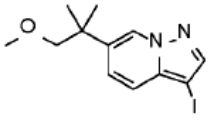
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
181		6–(oxetan–3–il)pirazolo[1,5–a]piridina	CAS # 1264193–11–4	A4	174.2	176.2
182		2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–(oxetan–3–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzoato de terc–butilo	Int. 181 + Int. 16	C	446.4	447.4
183		7–(2–metil–1,4–dioxan–2–il)imidazo[1,2–a]piridina	Int. 184	Ej. 0	218.2	218.9
184		1–(2–hidroxietoxi)–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–propan–2–ol	CAS # 1036991–50–0 + CAS # 107–21–1	N3	236.3	237.4
185		2–[6–(2–hidroxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 186	O	245.1	246.3

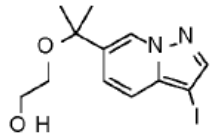
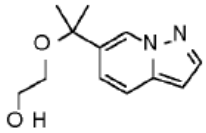
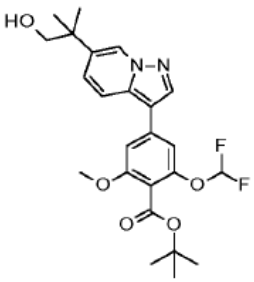
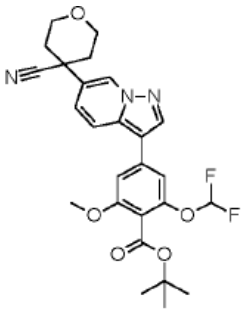
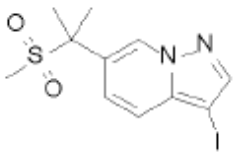
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
186		2–[2–amino–5–(2–hidroxietoxi)–4–piridil]–2–metil–propanonitrilo	CAS # 942947–94–6	Ej. 0	221.1	222.3
187		2–(difluorometoxi)–4–[7–(3–hidroxioxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 146 + Int. 15	E	462.4	463.4
188		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 58 + Int. 15	E	457.4	458.7
189		4–(1–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–1–metil–etil)morfolina	Int. 58	Ej. 0	245.3	246.3
190		2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)propan–2–ol	Int. 191	B	302.1	303.1

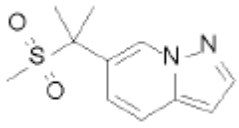
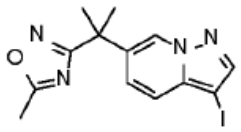
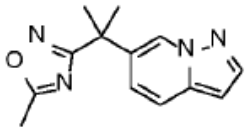
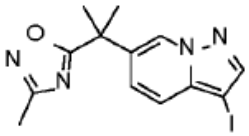
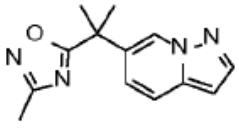
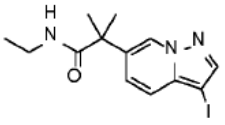
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
191		2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilpropan–2–ol	Int. 75	N2	176.1	177.2
192		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–b]piridazin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 193 + Int. 15	E	458.5	459.4
193		2–(3–yodoimidazo[1,2–b]piridazin–7–il)–2–metil–propanonitrilo	Int. 194	B	312.1	313.1
194		2–imidazo[1,2–b]piridazin–7–il–2–metil–propanonitrilo	CAS # 1383481–11–5	A2	186.2	187.3
195		3,3,3–trideuterio–2–imidazo[1,2–a]piridin–7–il–2–(trideuteriometil)propan nitrilo	Int. 62	Ej. 0	191.1	191.9
196		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 197 + Int. 16	C	458.5	459.3

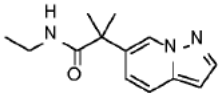
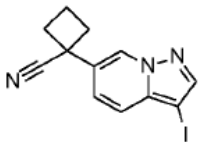
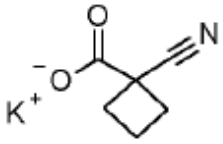
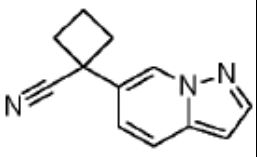
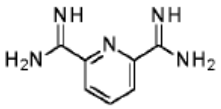
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
197		2–(3–yodopirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il)–2–metil–propanonitrilo	Int. 198	B	312.1	312.8
198		2–metil–2–pirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il–propanonitrilo	CAS #705263–10–1	A2	186.2	187.2
199		6–(1,4–dioxan–2–il)–3–yodo–pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 200	B	330.1	331.1
200		6–(1,4–dioxan–2–il)pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 201	L	204.2	205.2
201		6–(2,3–dihidro–1,4–dioxin–5–il)pirazolo[1,5–a]piridina	CAS # 1264193–11–4 + CAS Nro. 1046811–97–5	C	202.2	203.2
202		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 169 + Int. 16	C	457.5	458.3

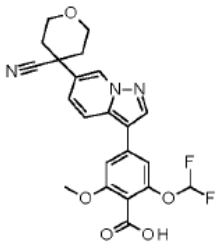
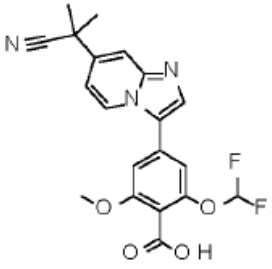
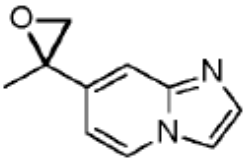
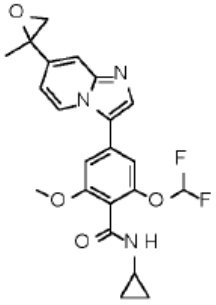
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
203		4–[6–(1–cianociclopropil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 205 + Int. 16	C	455.4	456.3
204		Ácido 4–[6–(1–cianociclopropil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoico	Int. 203	D1i	399.1	400.2
205		1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclopropancarbonitrilo	Int. 206	B	309.1	310.1
206		1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclopropancarbonitrilo	Int. 207	Ej. 0	183.2	184.2
207		2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilacetonitrilo	CAS # 1264193–11–4	A8	157.2	158.2
208		2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propan–1–ol	Int. 209	B	316.1	316.8

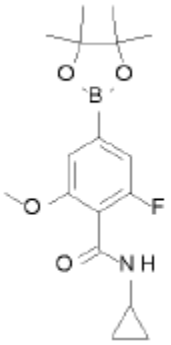
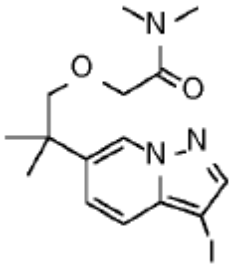
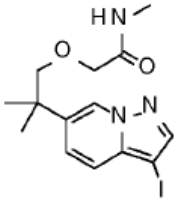
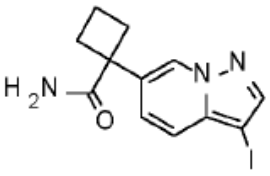
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
209		2–metil–2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–propan–1–ol	Int. 210	N1	190.2	190.9
210		2–metil–2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–propanoato de metilo	Int. 171	Ej. 0	218.2	219.3
211		4–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)tetrahidropiran–4–carbonitrilo	Int. 213	B	353.2	354.1
212		4–cianotetrahidropiran–4–carboxilato de potasio	CAS # 30431–99–3	W	193.2	NA
213		4–pirazolo[1,5–a]piridin–6–iltetrahidropiran–4–carbonitrilo	CAS # 1264193–11–4 + Int. 212	A2	227.3	228.3
214		3–yodo–6–(2–metoxi–1,1–dimetil–etil)pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 208	I1	330.2	331.3

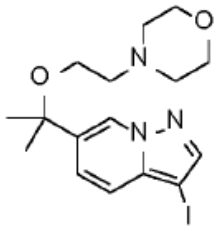
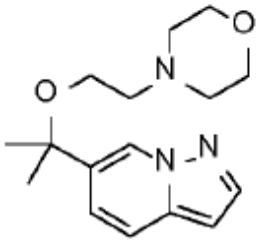
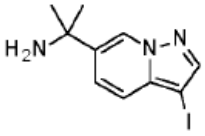
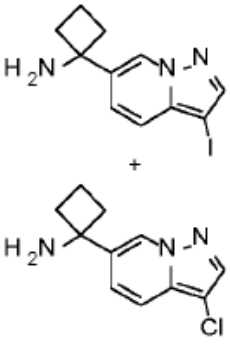
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
215		2–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–1–metil–etoxi]etanol	Int. 216	B	346.2	347.8
216		2–(1–metil–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–etoxi)etanol	Int. 191	Ej. 0	220.3	222.3
217		2–(difluorometoxi)–4–[6–(2–hidroxi–1,1–dimetil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 208 + Int. 16	C	462.5	NA
218		4–[6–(4–cianotetrahidropiran–4–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoato de terc–butilo	Int. 211 + Int. 16	C	499.5	500.4
219		3–yodo–6–(1–metil–1–metilsulfonil–etil)pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 220	B	364.2	365.1

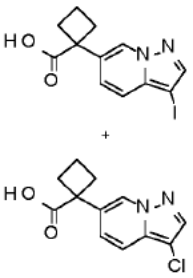
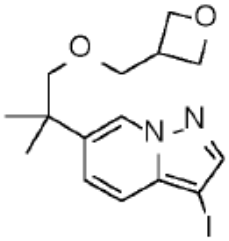
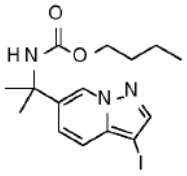
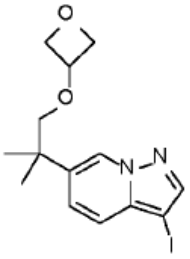
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
220		6–(1–metil–1–metilsulfonil–etil)pirazolo[1,5–a]piridina	CAS # 474432–61–6	Ej. 0	238.3	239.2
221		3–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–1–metil–etil]–5–metil–1,2,4–oxadiazol	Int. 222	B	368.2	369.2
222		5–metil–3–(1–metil–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–etil)–1,2,4–oxadiazol	Int. 171	Ej. 0	242.3	243.6
223		5–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–1–metil–etil]–3–metil–1,2,4–oxadiazol	Int. 224	B	368.2	369.2
224		3–metil–5–(1–metil–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–etil)–1,2,4–oxadiazol	Int. 210	Ej. 0	242.3	243.3
225		N–etil–2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propanamida	Int. 226	B	357.2	358.2

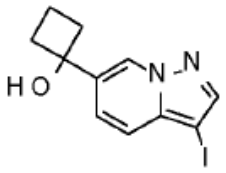
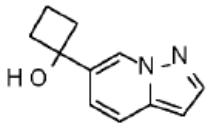
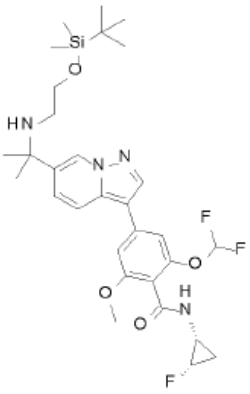
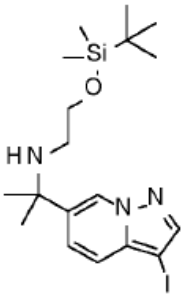
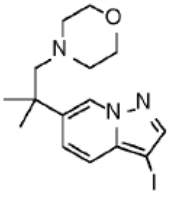
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
226		N–etil–2–metil–2–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–propanamida	Int. 171	Ej. 0	231.3	232.3
227		1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutancarbonitrilo	Int. 229	B	323.1	NA
228		1–Cianociclobutancarbo-xilato de potasio	CAS #28246–87–9	W	163.2	NA
229		1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutancarbonitrilo	CAS # 1264193–11–4 + Int. 228	A2	197.2	NA
230		piridin–2,6–dicarboxamidina	CAS # 2893–33–6	Ej. 0	163.2	165.2

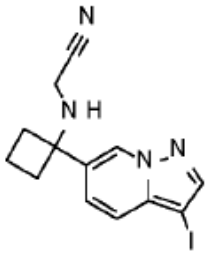
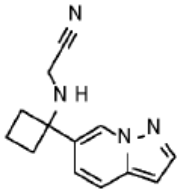
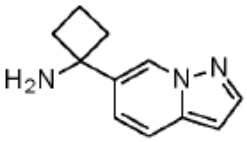
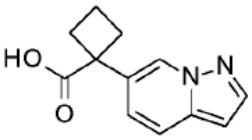
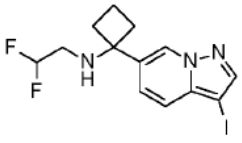
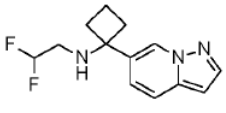
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
231		Ácido 4–[6–(4–cianotetrahidropiran–4–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoico	Int. 218	D1i	443.4	444.2
232		Ácido 4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoico	Int. 78	D2i	401.4	402.6
233		7–(2–metiloxiran–2–il)imidazo[1,2–a]piridina	CAS # 1036991–50–0	N3i	174.2	175.0
234		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(2–metiloxiran–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 76	N3i	429.4	430.4

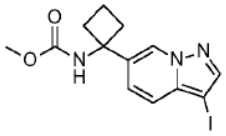
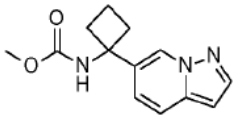
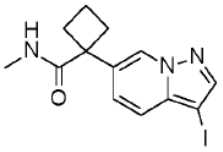
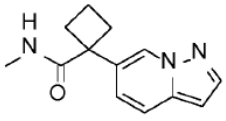
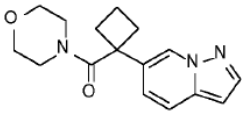
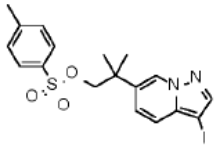
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
235		N–ciclopropil–2–fluoro–6–metoxi–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzamida	Int. 1	Ej. 0	335.2	336.5
236		2–[2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propoxi]–N,N–dimetil–acetamida	Int. 215 + CAS # 5468–77–9	Ej. 0	402.1	402.2
237		2–[2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propoxi]–N–metil–acetamida	Int. 215 + CAS Nro. 34680–81–4	Ej. 0	387.2	388.2
238		1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutancarboxamida	Int. 227	Ej. 0	341.1	342.5

Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
239		4–[2–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–1–metil–etoxi]etil]morfolina	Int. 240	B	415.3	416.2
240		4–[2–(1–metil–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–etoxi)etil]morfolina	Int. 191	Ej. 0	289.4	290.3
241		2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)propan–2–amina	Int. 169	Ej. 0	301.1	302.1
242		Mezcla de 1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutanamina / 1–(3–cloropirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutanamina	Int. 243	Ej. 0	221.7 + 313.1	205.2 + 207.2 + 314.2

Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
243		Mezcla de ácido 1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutancarboxílico / ácido 1–(3–cloropirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutanocarboxílico	Int. 238	Ej. 0	250.6 + 342.1	251.2 + 253.2 + 341.1
244		6–[1,1–dimetil–2–(oxetan–3–ilmetoxi)etil]–3–yodo–pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 208 + CAS Nro. 1374014–30–8	Ej. 0	386.2	387.2
245		N–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–1–metil–etil]carbamato de butilo	Int. 169	Ej. 0	401.2	402.3
246		6–[1,1–dimetil–2–(oxetan–3–iloxi)etil]–3–yodo–pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 263 + CAS #7748–36–9	Ej. 0	372.2	373.2

Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
247		1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutanol	Int. 248	B	314.1	315.1
248		1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutanol	Int. 255	Ej. 0	188.2	189.2
249		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[6–[1–(2–hidroxietilamino)–1–metil–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 250 + Int. 8	C	492.5	493.4
250		N–[2–[terc–butil(dimetil)silil]oxiet il]–2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)propan–2–amina	Int. 169	Ej. 0	459.4	460.3
251		4–[2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propil]morfolina	Int. 208	Ej. 0	385.2	386.2

Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
252		2–[[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutil]amino] acetonitrilo	Int. 253	B	352.2	353.3
253		2–[(1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutil)amino] acetonitrilo	Int. 254	Ej. 0	226.3	227.3
254		1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutanamina	Int. 255	Ej. 0	187.2	188.2
255		Ácido 1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutancarboxílico	Int. 229	Ej. 0	216.2	217.9
256		N–(2,2–difluoroetil)–1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutanamina	Int. 257	B	377.2	378.3
257		N–(2,2–difluoroetil)–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–ciclobutanamina	Int. 254	Ej. 0	251.3	252.4

Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
258		N–[1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)ciclobutil]carbamato de metilo	Int. 259	B	371.2	372.1
259		N–(1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutil)carbamato de metilo	Int. 255	Ej. 0	245.3	246.3
260		1–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–N–metil–ciclobutanocarboxami da	Int. 261	B	355.2	356.1
261		N–metil–1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–il–ciclobutancarboxamida	Int. 255	Ej. 0	229.3	230.3
262		morfolino–(1–pirazolo[1,5–a]piridin–6–ilciclobutil)metanona	Int. 255	Ej. 0	285.3	286.3
263		[2–(3–yodopirazolo[1,5–a]piridin–6–il)–2–metil–propil] 4–metilbencenosulfonato	Int. 208	Ej. 0	470.3	471.2

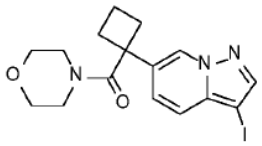
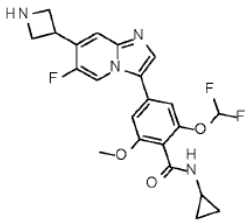
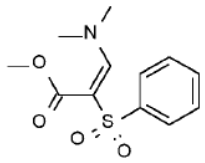
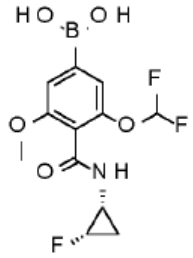
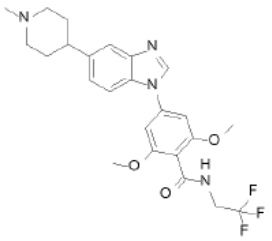
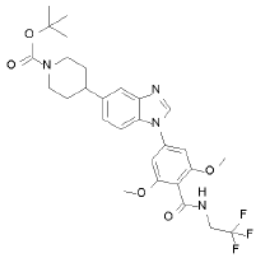
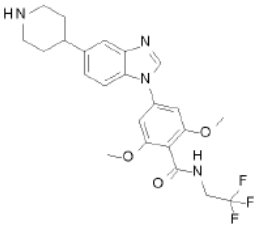
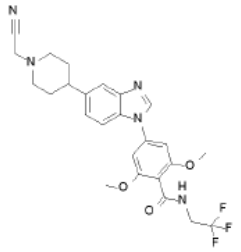
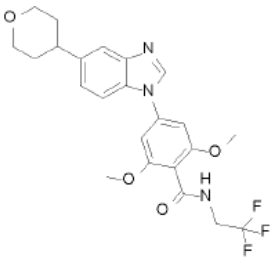
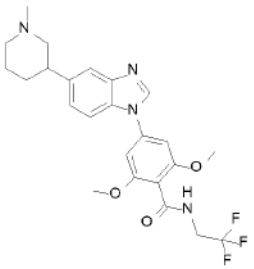
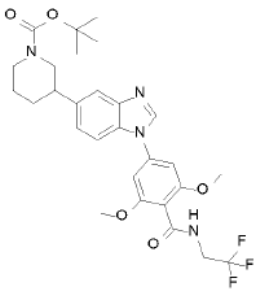
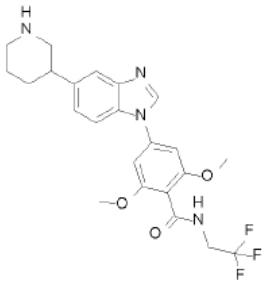
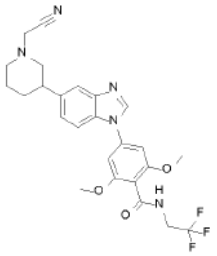
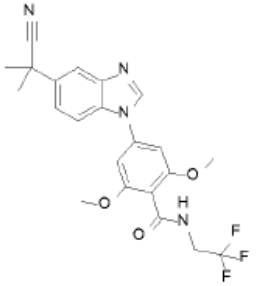
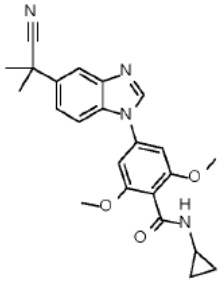
Int. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
264		6–[1,1–dimetil–2–(oxetan–3–iloxi)etil]–3–yodo–pirazolo[1,5–a]piridina	Int. 262	B	411.2	412.3
265		4–[7–(azetidin–3–il)–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 158	M1	446.4	447.2
266		(E)–2–(bencensulfonil)–3–(dimetilamino)prop–2–enoato de metilo	CAS # 34097–60–4	Ej. 0	269.3	270.0
267		Ácido [3–(difluorometoxi)–4–[[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]carbamoil]–5–metoxi–fenil]borónico	2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida (cf. Ej. 0)	Ej. 0	319.0	320.0

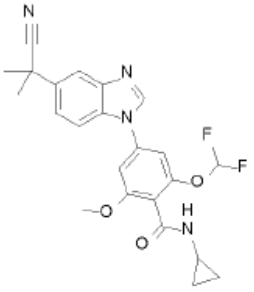
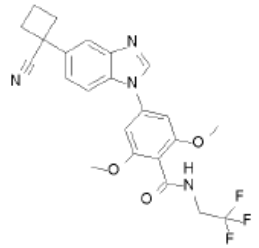
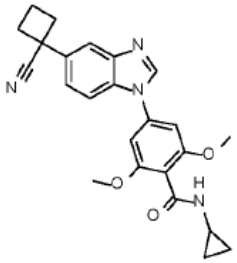
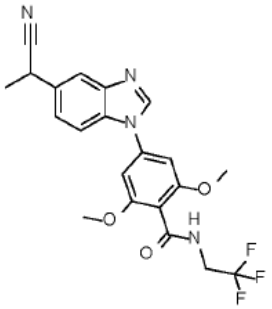
Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención

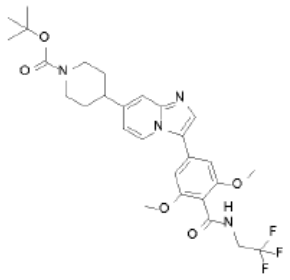
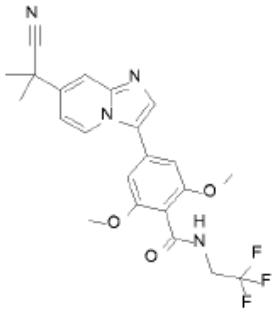
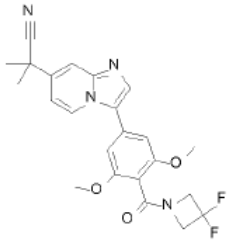
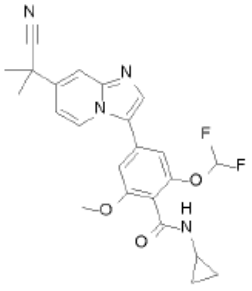
SM = Material inicial, Mtd = Método, MS Mes'd = Masa medida

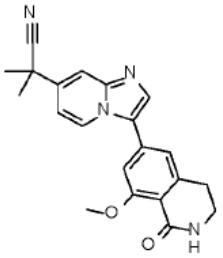
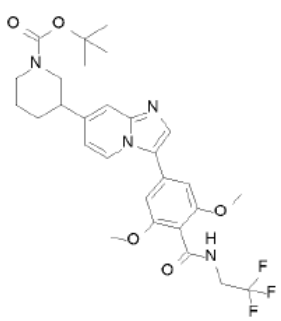
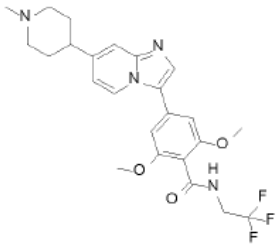
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
1		2,6–dimetoxi–4–[5–(1–metil–4–piperidil)benzimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 53	L	476.5	477.3
2		4–[1–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoro etilcarbamoil)fenil] benzimidazol–5–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 52	L	562.6	563.4
3		2,6–dimetoxi–4–[5–(4–piperidil)benzimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 2	M1	462.5	463.5

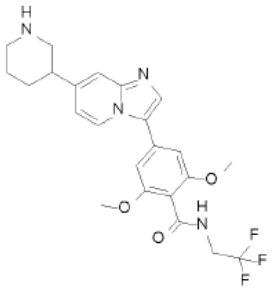
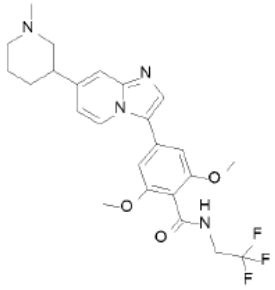
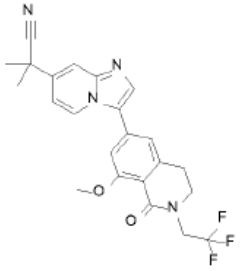
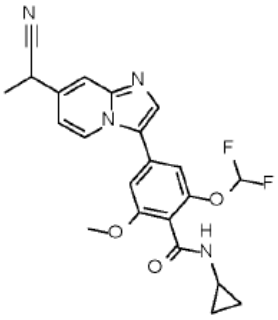
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
4		4–[5–[1–(cianometil)–4–piperidil]benzimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 3	I2	501.5	502.3
5		2,6–dimetoxi–4–(5–tetrahidropiran –4–ilbencimidazol–1–il)–N–(2,2,2–trifluoroetil) benzamida	Int. 51	L	463.4	464.2
6		2,6–dimetoxi–4–[5–(1–metil–3–piperidil)bencimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 50	L	476.5	477.5
7		3–[1–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoro etilcarbamoil)fenil] benzimidazol–5–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 49	L	562.6	563.6

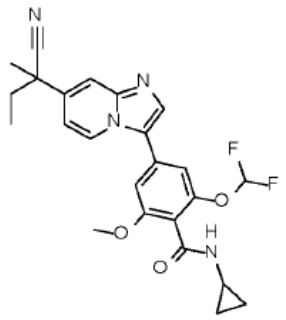
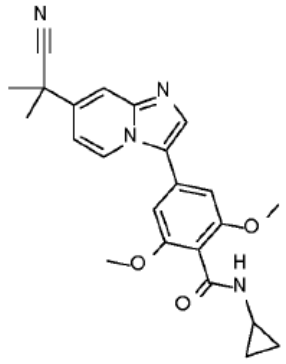
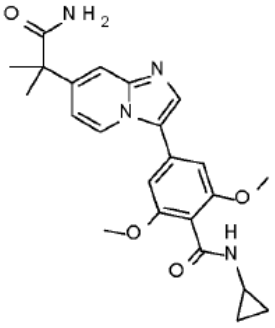
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
8		2,6–dimetoxi–4–[5–(3–piperidil) benzimidazol–1–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 7	M2	462.5	463.2
9		4–[5–[1–(cianometil)–3–piperidil]bencimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 8	I2	501.5	502.4
10		4–[5–(1–ciano–1–metil–etil)bencimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 48 + CAS # 753–90–2	D2	446.4	447.4
11		4–[5–(1–ciano–1–metil–etil) benzimidazol–1–il]–N–ciclopropil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 48 + CAS # 765–30–0	D2	404.5	405.4

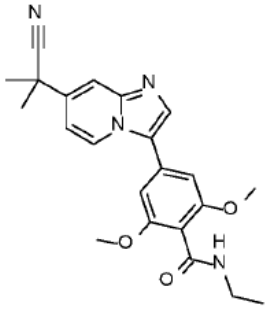
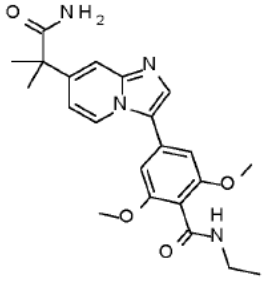
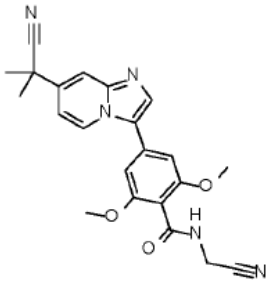
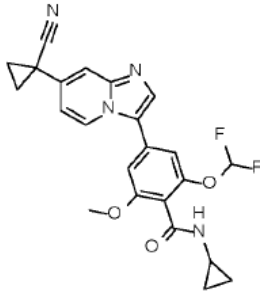
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
12		4–[5–(1–ciano–1–metil–etil)bencimidazol–1–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 42	H	440.4	441.4
13		4–[5–(1–ciano ciclobutil)bencimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 45 + CAS #753–90–2	D2	458.4	459.4
14		4–[5–(1–ciano ciclobutil)benzimidazol–1–il]–N–ciclopropil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 45 + CAS #765–30–0	D2	416.5	417.4
15		4–[5–(1–ciano etil)benzimidazol–1–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 54	Ej. 0	432.4	433.2

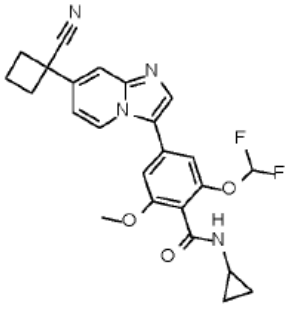
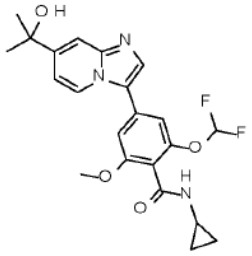
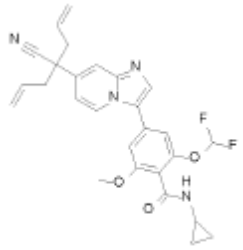
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
16		4–[3–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil)fenil] imidazo[1,2–a]piridin–7–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 55	L	562.6	564.0
17		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimeto xi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 56 + CAS # 753–90–2	D2	446.4	447.3
18		2–[3–[4–(3,3–difluoroazetidin–1–carbonil)–3,5–dimetoxi–fenil] imidazo[1,2–a]piri din–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 56 + CAS Nro. 679431–52–8	D2	440.4	441.3
19		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclo propil–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 57 + Int. 7	C	440.4	441.8

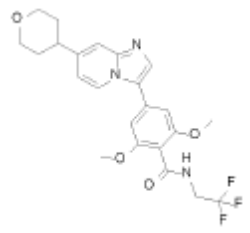
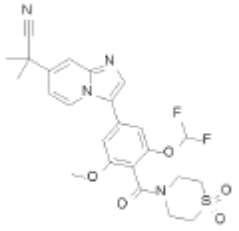
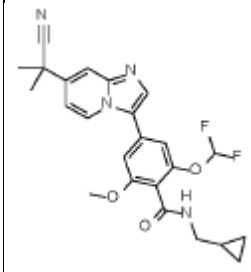
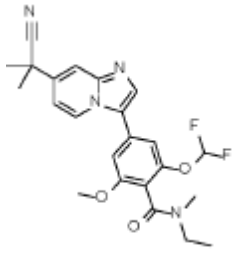
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
20		2–[3–(8–metoxi–1–oxo–3,4–dihidro–2H–isoquinolin–6–il)imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 57 + Int. 26	C	360.4	361.3
21		3–[3–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil)fenil]imidazo[1, 2–a]piridin–7–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 59	L	562.6	564.0
22		2,6–dimetoxi–4–[7–(1–metil–4–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 60	L	476.5	477.6

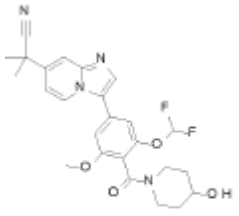
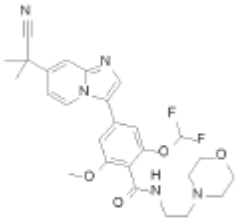
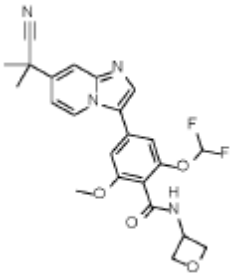
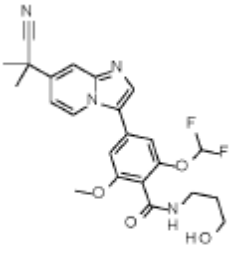
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
23		2,6–dimetoxi–4–[7–(3–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 21	M1	462.5	463.3
24		2,6–dimetoxi–4–[7–(1–metil–3–piperidil)imidazo[1 ,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 23	K1	476.5	477.4
25		2–[3–[8–metoxi–1–oxo–2–(2,2,2–trifluoroetil)–3,4–dihidroisoquinolin–6–il]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Comp. 20	Ej. 0	442.4	443.9
26		4–[7–(1–cianoetil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 63 + Int. 7	C	426.4	427.7

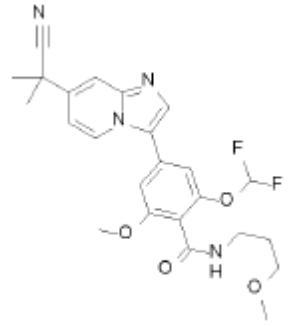
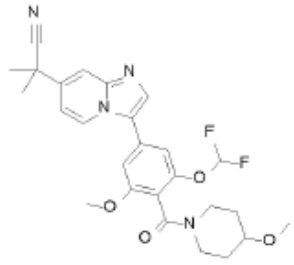
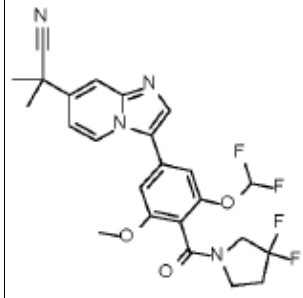
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
27		4–[7–(1–ciano–1–metil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 65 + Int. 7	C	454.5	455.9
28		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 56 + CAS #765–30–0	D2	404.5	405.3
29		4–[7–(2–amino–1,1–dimetil–2–oxo–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 66 + CAS #765–30–0	D1ii	422.5	423.6

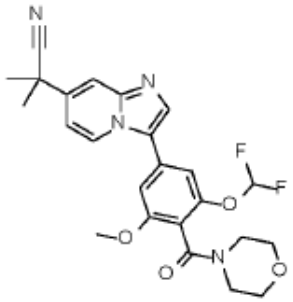
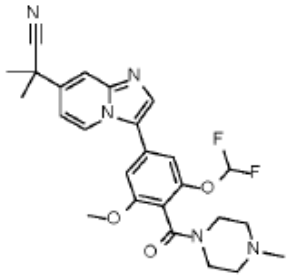
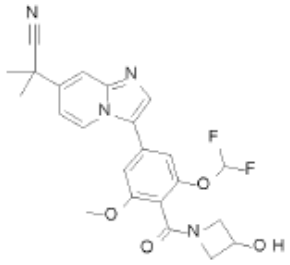
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
30		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–etil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 56 + CAS #75–04–7	D2	392.5	393.4
31		4–[7–(2–amino–1,1–dimetil–2–oxo–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–etil–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 66 + CAS #75–04–7	D1ii	410.5	411.5
32		N–(cianometil)–4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 56 + CAS # 6011–14–9	D2	403.4	404.4
33		4–[7–(1–cianociclopropil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 68 + Int. 7	C	438.4	439.2

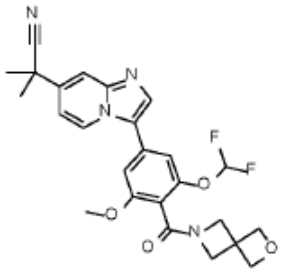
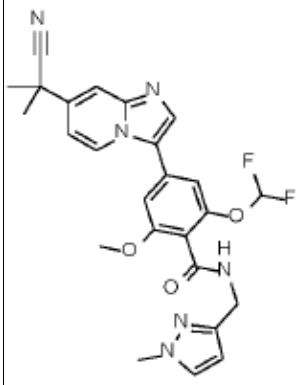
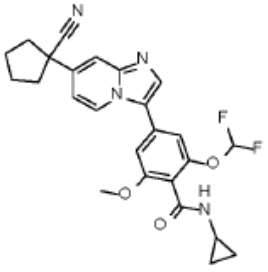
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
34		4–[7–(1–cianociclobutil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 74 + Int. 7	C	452.5	453.5
35		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76	N2	431.4	432.7
36		4–[7–(1–alil–1–ciano–but–3–enil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 72 + Int. 7	C	492.5	493.8

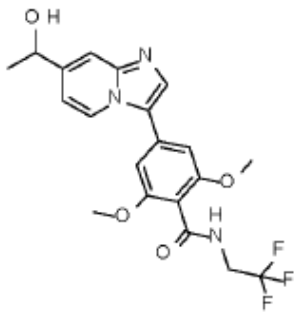
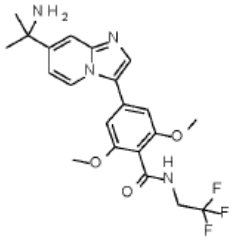
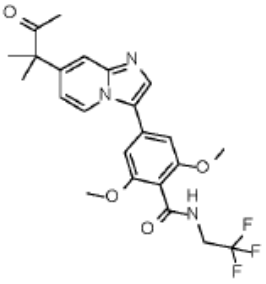
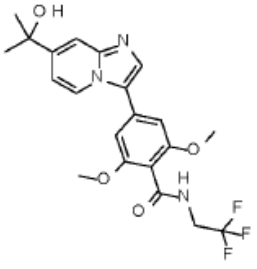
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
37		2,6–dimetoxi–4–(7–tetrahidropiran–4–ilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 77	L	463.4	464.3
38		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–(1,1–dioxo–1,4–tiazinan–4–carbonil)–5–metoxi–fenil] imidazo[1,2–a]piri din–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS Nro. 39093–93–1	D2	518.5	519.9
39		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(ciclopropil metil)–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #2516–47–4	D2	454.5	455.3
40		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–etil–6–metoxi–N–metil–benzamida	Int. 78 + CAS # 624–78–2	D2	442.5	443.3

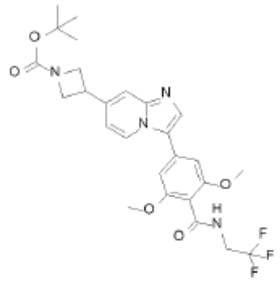
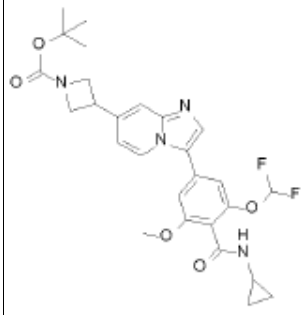
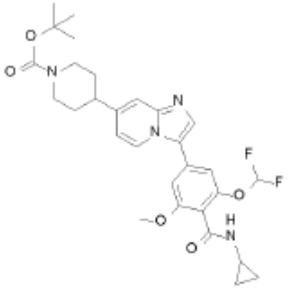
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
41		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–(4–hidroxipiperidin–1–carbonil)–5–metoxi–fenil] imidazo[1,2–a] piri din–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS # 5382–16–1	D2	484.5	485.3
42		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–(2–morfolinetil)benzamida	Int. 78 + CAS #2038–03–1	D2	513.5	514.3
43		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–(oxetan–3–il)benzamida	Int. 78 + CAS #. 21635–88–1	D2	456.4	457.2
44		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(3–hidroxipropil)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS # 156–87–6	D2	458.5	459.3

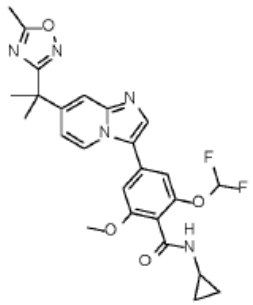
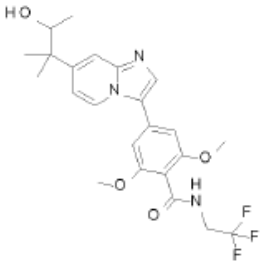
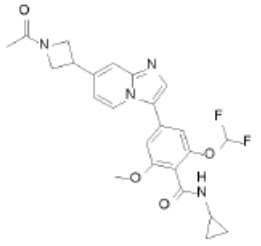
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
45		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–(3–metoxipropil)benzamida	Int. 78 + CAS# 5332–73–0	D2	472.5	473.3
46		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(4–metoxipiperidin–1–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS # 4045–24–3	D2	498.5	499.3
47		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–(3,3–difluoropirrolidin–1–carbonil)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 163457–23–6	D2	490.5	491.2

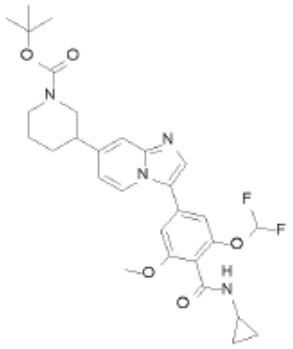
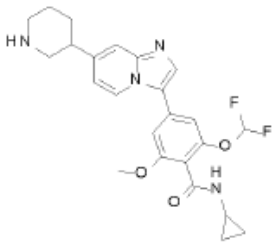
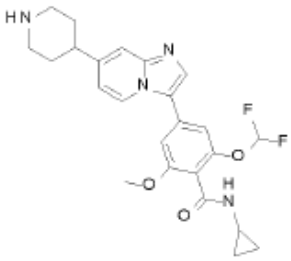
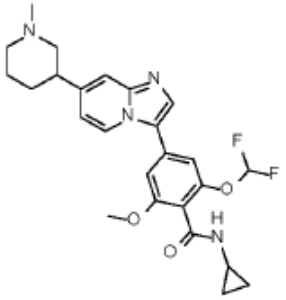
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
48		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(morfolin–4–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS # 110–91–8	D2	470.5	471.2
49		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(4–metilpiperazin–1–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS # 109–01–3	D2	483.5	484.3
50		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–(3–hidroxiazetidin–1–carbonil)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 18621–18–6	D2	456.4	457.2

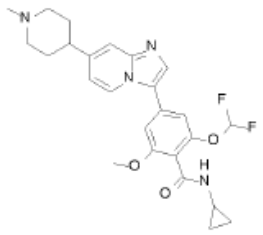
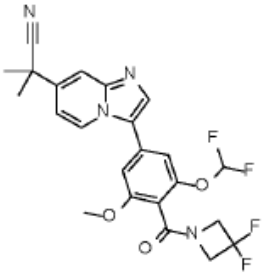
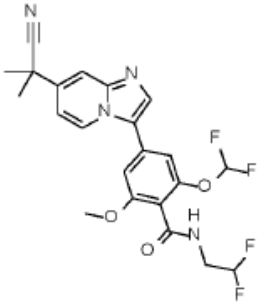
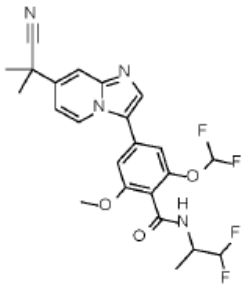
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
51		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(2–oxa–6–azaspiro[3.3]heptano–6–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS # 174–78–7	D2	482.5	483.2
52		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–[(1–metilpirazol–3–il)metil]benzamida	Int. 78 + CAS #. 612511–81–6	D2	494.5	495.2
53		4–[7–(1–cianociclopentil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 70 + Int. 7	C	466.5	467.3

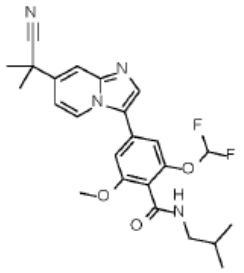
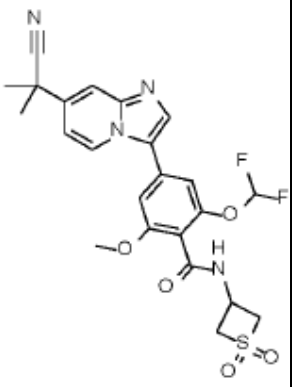
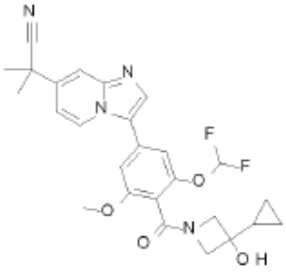
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
54		4–[7–(1–hidroxietil)imidazo [1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 81	N1	423.4	424.2
55		4–[7–(1–amino–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 79 + Int. 24	E	436.4	437.8
56		4–[7–(1,1–dimetil–2–oxo–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 80 + Int. 24	E	463.4	v 464.7
57		4–[7–(1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 81	N2	437.4	438.6

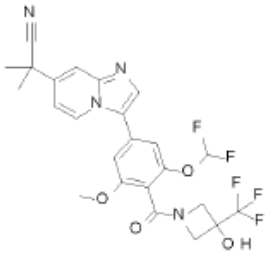
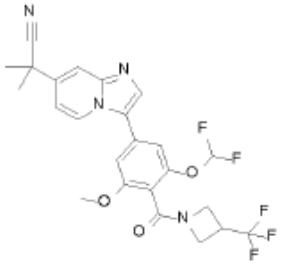
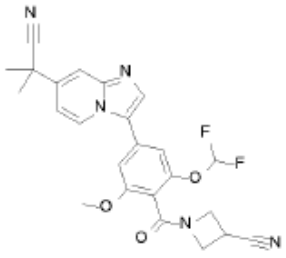
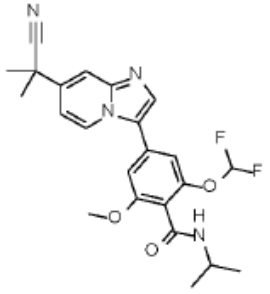
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
58		3–[3–[3,5–dimetoxi–4–(2,2,2–trifluoroetilcarbamoil)fenil] imidazo[1, 2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 82 + Int. 24	E	534.5	534.9
59		3–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 84 + Int. 7	C	528.5	529.0
60		4–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 85	L	556.6	557.4

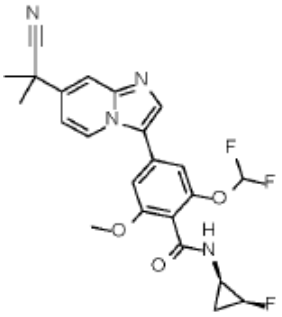
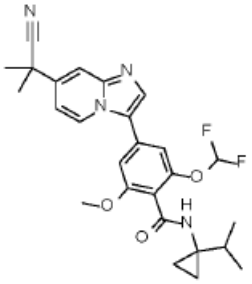
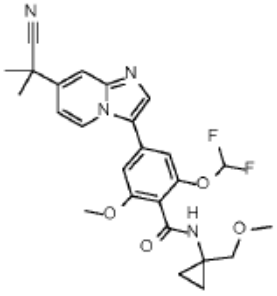
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
61		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–metil–1–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 19	Ej. 0	497.5	498.7
62		4–[7–(2–hidroxi–1,1–dimetil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Comp. 56	N1	465.5	466.3
63		4–[7–(1–acetilacetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 87	Ej. 0	470.5	471.3

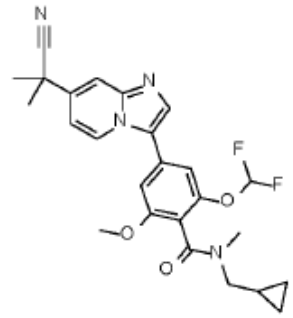
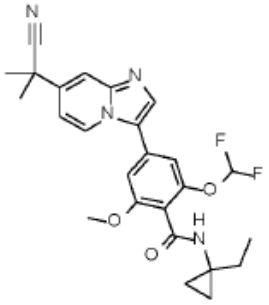
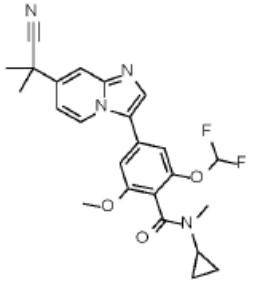
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
64		3–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]piperidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 88	L	556.6	557.9
65		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(3–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 64	M2	456.5	457.3
66		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(4–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 60	M2	456.5	457.3
67		N–ciclopropil–2 difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metil–3–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–l]benzamida	Comp. 65	K1	470.5	471.5

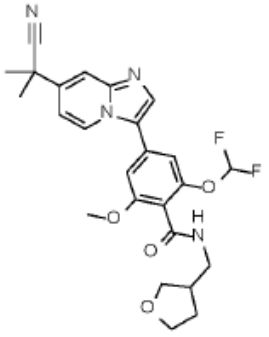
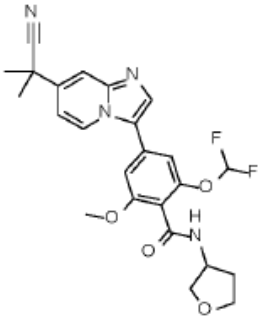
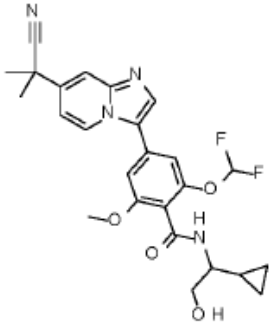
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
68		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metil–4–piperidil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 66	K1	470.5	471.5
69		2–[3–[4–(3,3–difluoroazetidin–1–carbonil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 288315–03–7	D2	476.4	477.8
70		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(2,2–difluoroetil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 79667–91–7	D2	464.4	465.8
71		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(2,2–difluoro–1–metil–etil)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 1384427–90–0	D2	478.4	479.7

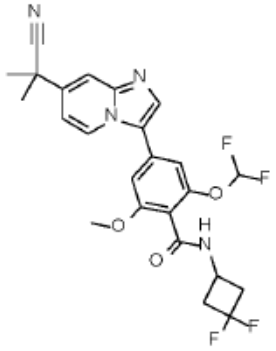
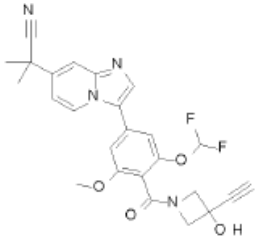
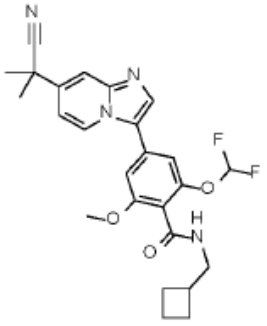
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
72		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–isobutil–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #78–81–9	D2	456.5	457.8
73		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(1,1–dioxotietan–3–il)–6–metoxi–	Int. 78 + CAS #. 1422344–24–8	D2	504.5	505.7
74		2–[3–[4–(3–ciclopropil–3–hidroxi–azetidin–1–carbonil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 848192–93–8	D2	496.5	497.8

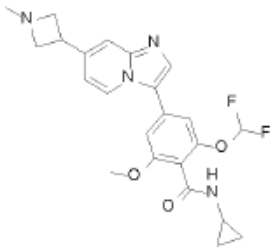
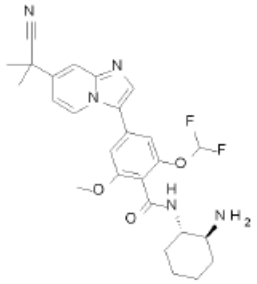
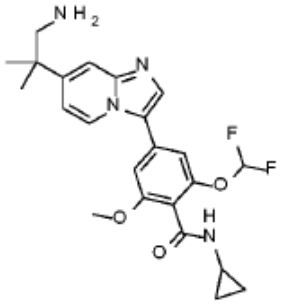
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
75		2–[3–[3–(difluoro metoxi)–4–[3–hidroxi–3–(trifluorometil)azetidin–1–carbonil]–5–metoxi–fenil] imidazo[1,2–a]piri din–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 848192–96–1	D2	524.4	526.0
76		2–[3–[3–(difluoro metoxi)–5–meto xi–4–[3–(trifluoro metil)azetidin–1–carbonil]fenil] imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 1221272–90–7	D2	508.4	509.8
77		1–[4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–benzoil]azetidin–3–carbonitrilo	Int. 78 + CAS #. 345954–83–8	D2	465.5	466.8
78		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–N–iso propil–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #75–31–0	D2	442.5	443.8

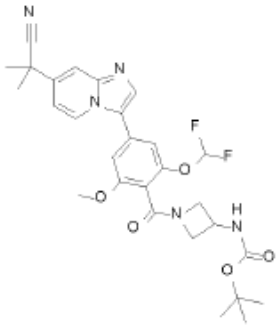
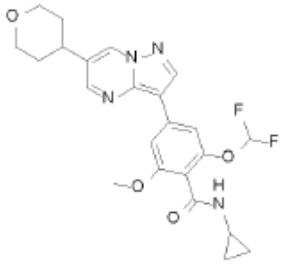
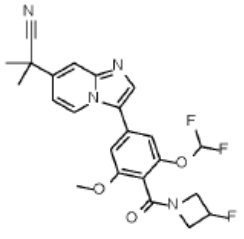
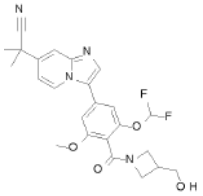
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
79		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluoro ciclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 188 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	458.4	459.7
80		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(1–isopropilciclo propi l)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 1215107–56–4	D2	482.5	483.9
81		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–6–meto xi–N–[1–(metoxi metil)ciclopropil] benzamida	Int. 78 + CAS #. 1220040–06–1	D2	484.5	485.8

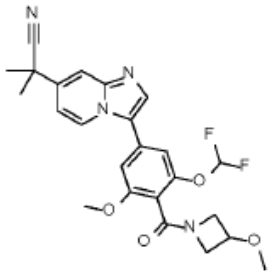
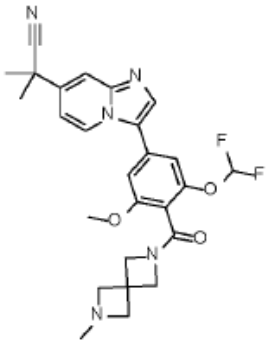
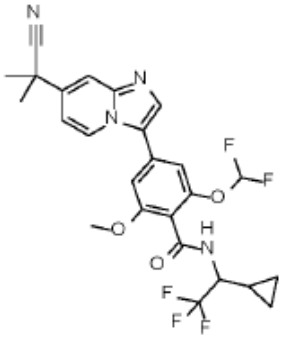
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
82		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(ciclopropil metil)–2–(difluoro metoxi)–6–meto xi–N–metil–benzamida	Int. 78 + CAS #. 18977–45–2	D2	468.5	469.7
83		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(1–etil ciclopropil)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 174886–06–7	D2	468.5	469.8
84		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–N–metil–benzamida	Int. 78 + CAS #5163–20–2	D2	454.5	455.7

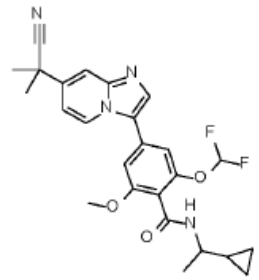
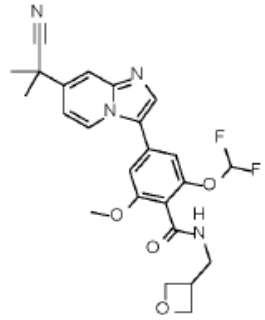
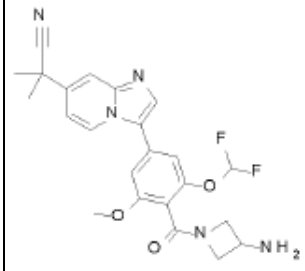
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
85		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–N–(tetrahidrofurano–3–ilmetil) benzamida	Int. 78 + CAS #. 165253–31–6	D2	484.5	485.8
86		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–6–meto xi–N–tetrahidrofurano–3–il–benzamida	Int. 78 + CAS #. 204512–94–7	D2	470.5	471.7
87		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(1–ciclo propil–2–hidroxi–etil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 1306603–98–4	D2	484.5	485.7

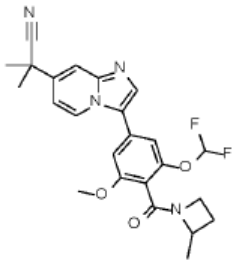
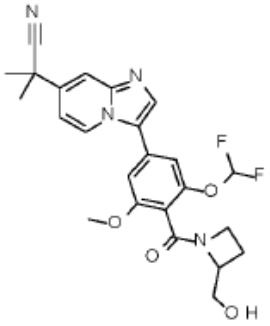
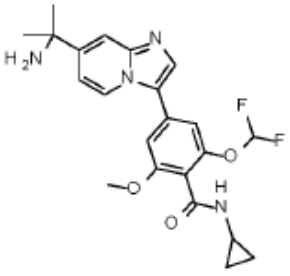
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
88		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(3,3–difluorociclobutil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 791061–00–2	D2	490.5	491.8
89		2–[3–[3–(difluoro metoxi)–4–(3–etinil–3–hidroxi–azetidin–1–carbonil)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a] piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 1408076–23–2	D2	480.5	481.8
90		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(ciclobutil metil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #4415–83–2	D2	468.5	469.8

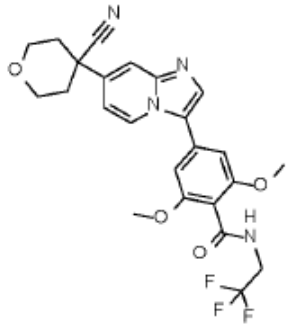
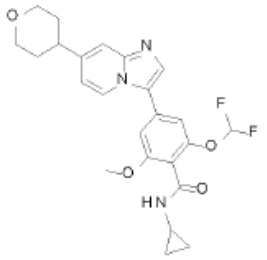
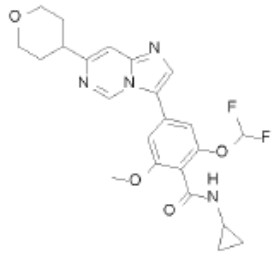
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
91		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metilazetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 89	K1	442.5	443.3
92		N–[(1S,2S)–2–aminociclohexil]–4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 21436–03–3	D2	497.5	498.8
93		4–[7–(2–amibo-1,1–dimetil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 19	Ej. 0	444.5	445.3

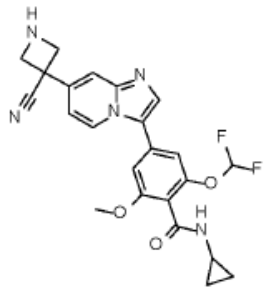
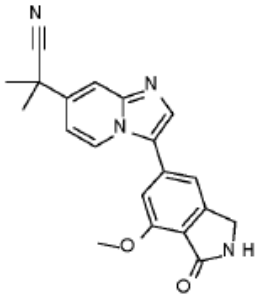
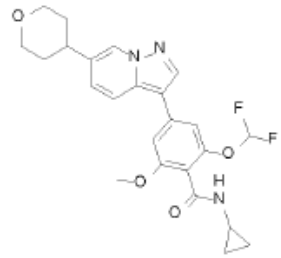
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
94		N–[1–[4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzoil]azetidin–3–il]carbamato de terc–butilo	Int. 78 + CAS #. 91188–13–5	D2	555.6	556.8
95		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(6–tetrahidropiran–4–ilpirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il)benzamida	Int. 90	L	458.5	459.3
96		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–(3–fluoroazetidin–1–carbonil)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 617718–46–4	D2	458.4	459.3
97		2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–[3–(hidroximetil)azetidin–1–carbonil]–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 928038–44–2	D2	470.5	471.3

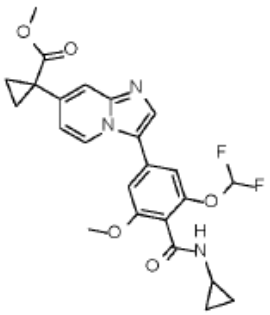
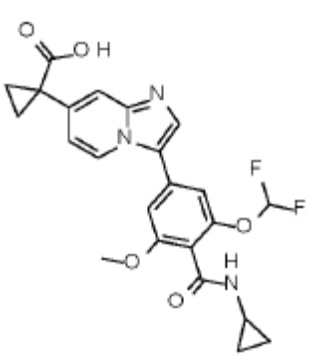
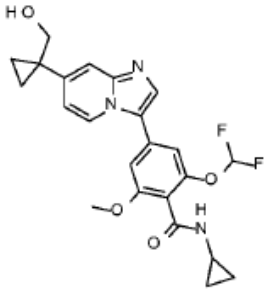
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
98		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(3–metoxiazetidin–1–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 148644–09–1	D2	470.5	471.8
99		2–[3–[3–(difluorometoxi)–5–metoxi–4–(6–metil–2,6–diazaspiro[3.3]heptano–2–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 1203567–11–6	D2	495.5	496.8
100		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(1–ciclopropil–2,2,2–trifluoro–etil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–	Int. 78 + CAS #. 75702–99–7	D2	522.5	523.7

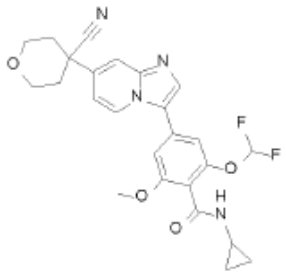
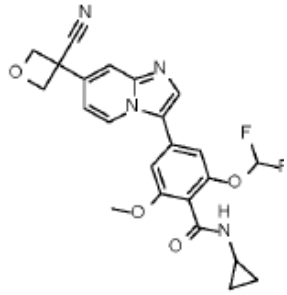
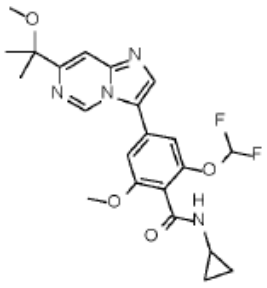
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
101		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–(1–ciclopropiletil)–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 78 + CAS #. 42390–64–7	D2	468.5	469.8
102		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–N–(oxetan–3–il metil)benzamida	Int. 78 + CAS #6246–05–5	D2	470.5	471.7
103		2–[3–[4–(3–amino azetidin–1–carbonil)–3–(difluoro metoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Comp. 94	M1	455.5	456.3

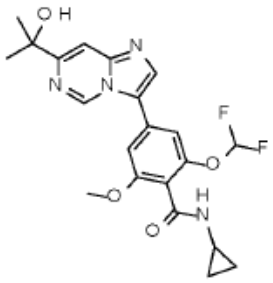
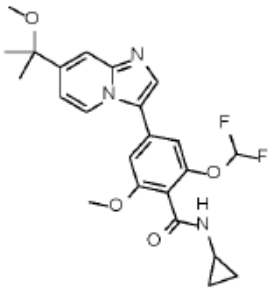
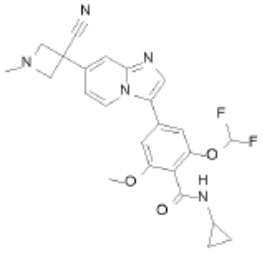
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
104		2–[3–[3–(difluoro metoxi)–5–metoxi–4–(2–metilazetidin–1–carbonil)fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 1152113–37–5	D2	454.5	455.3
105		2–[3–[3–(difluoro metoxi)–4–[2–(hidroximetil)azetidin –1–carbonil]–5–metoxi–fenil imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 78 + CAS #. 250274–91–0	D2	470.5	471.3
106		4–[7–(1–amino–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 19	V	430.4	431.3

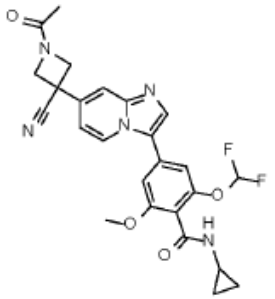
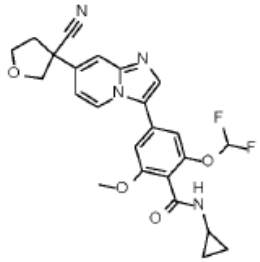
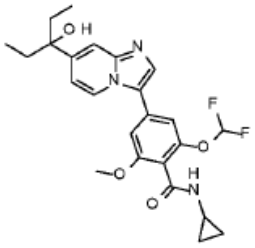
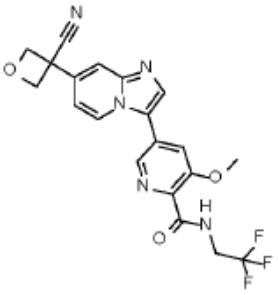
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
107		4–[7–(4–cianotetrahidropiran–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2,6–dimetoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 36 + CAS #4295–99–2	A9	488.5	489.3
108		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–tetrahidropiran–4–ilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida	Int. 92	L	457.5	458.3
109		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–tetrahidropiran–4–ilimidazo[1,2–c]pirimidin–3–il)benzamida	Int. 93 + Int. 4	E	458.5	459.7

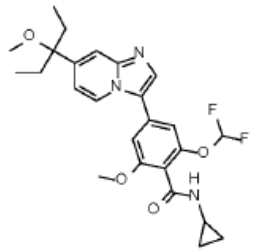
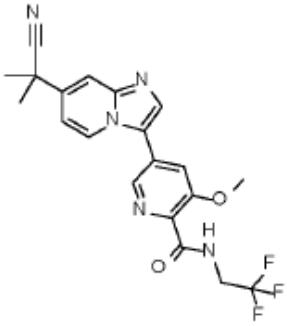
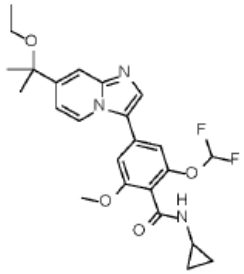
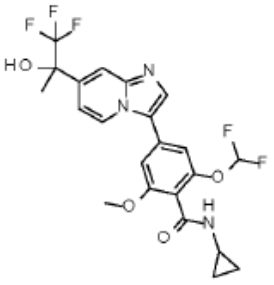
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
110		4–[7–(3–cianoazetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 95	M1	453.4	454.3
111		2–[3–(7–metoxi–1–oxo–isoindolin–5–il)imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2–metil–propanonitrilo	Int. 58 + CAS #. 20870–90–0	E	346.4	347.3
112		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(6–tetrahidropiran–4–ilpirazolo[1,5–a]piridin–3–il)benzamida	Int. 97 + Int. 7	C	457.5	458.3

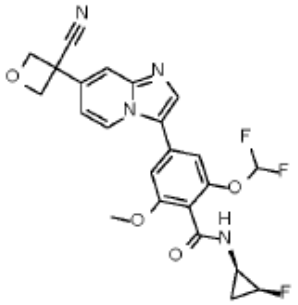
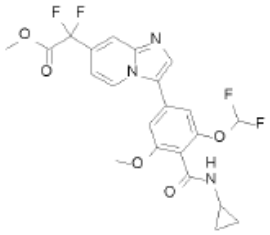
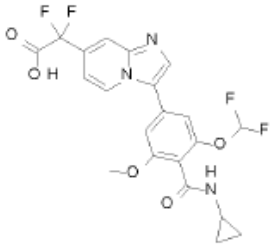
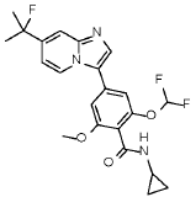
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
113		metil 1–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]ciclopropanocarboxilato	Int. 100 + Int. 4	E	471.5	472.6
114		Ácido 1–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]ciclopropancarboxílico	Comp. 113	D2i	457.4	458.5
115		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–(hidroxilmetil)ciclopropil] imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 114	Ej. 0	443.4	444.4

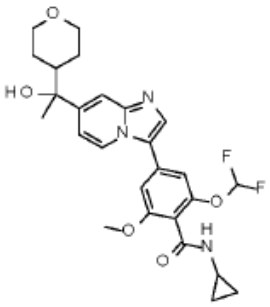
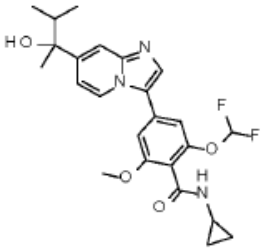
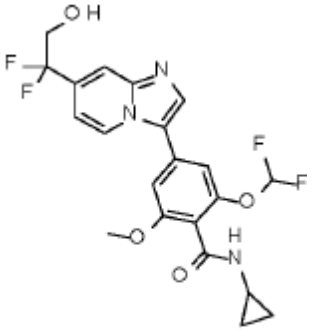
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
116		4–[7–(4–cianotetrahidropiran–4–il) imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 101 + Int. 4	E	482.5	483.4
117		4–[7–(3–cianooxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 102 + Int. 4	E	454.4	455.3
118		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–c]pirimidin–3–il]benzamida	Int. 103 + Int. 4	E	446.4	447.6

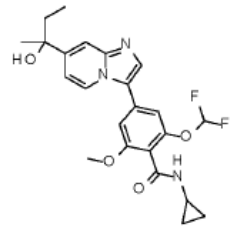
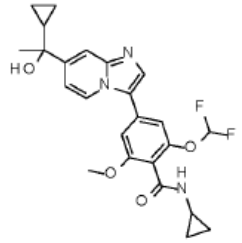
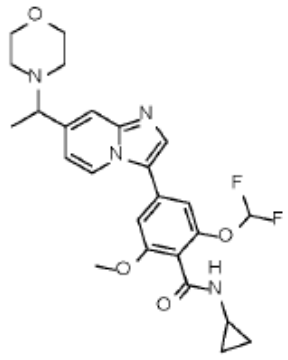
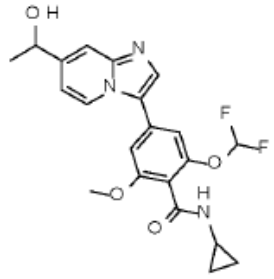
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
119		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–c]pirimidin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 104 + Int. 4	E	432.4	433.6
120		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 105 + Int. 4	E	445.5	446.5
121		4–[7–(3–ciano–1–metil–azetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 107 + Int. 4	E	467.5	468.5

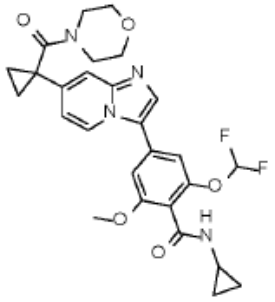
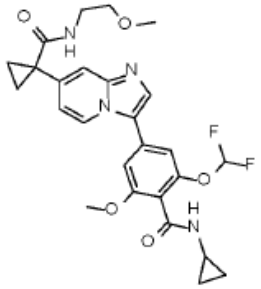
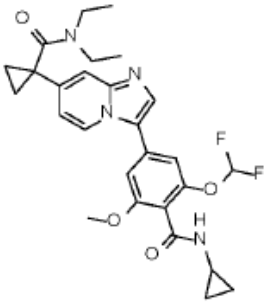
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
122		4–[7–(1–acetil–3–ciano–azetidin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 108	J	495.5	496.5
123		4–[7–(3–cianotetrahidrofurano–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 111 + Int. 4	E	468.5	469.3
124		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–etil–1–hidroxi–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 112 + Int. 4	E	459.5	460.5
125		5–[7–(3–cianooxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–3–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)piridin–2–carboxamida	Int. 109 + Int. 102	E	431.4	432.5

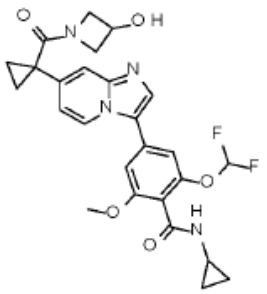
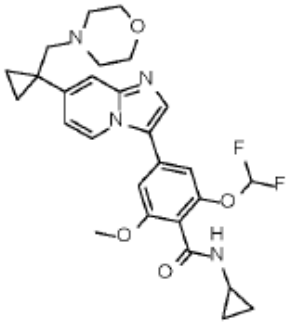
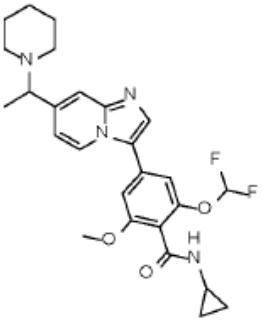
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
126		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–etil–1–metoxi–) [1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 110 + Int. 4	E	473.5	474.5
127		5–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–3–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)piridin –2–carboxamida	Int. 58 + Int. 109	E	417.4	418.5
128		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–etoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 113 + Int. 4	E	459.5	460.5
129		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(2,2,2–trifluoro–1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 114 + Int. 4	E	485.4	486.4

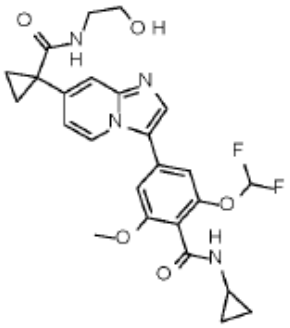
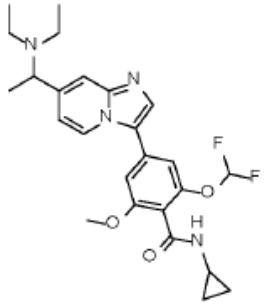
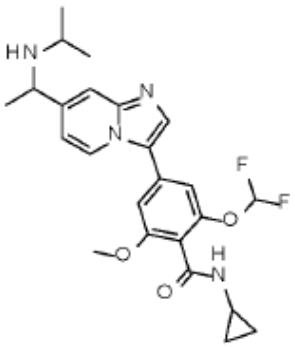
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
130		4–[7–(3–cianooxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 115 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	472.4	473.4
131		2–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2,2–difluoro–acetato de metilo	Comp. 132	Ej. 0	481.4	482.4
132		Ácido 2–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–2,2–difluoro–acético	Int. 116 + Int. 4	Ej. 0	467.4	468.4
133		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–fluoro–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 117 + Int. 4	E	433.4	434.2

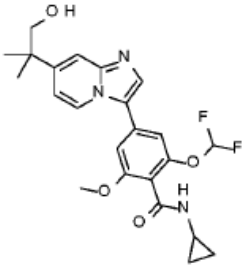
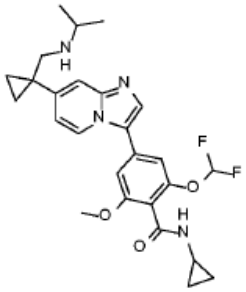
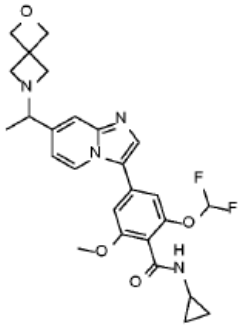
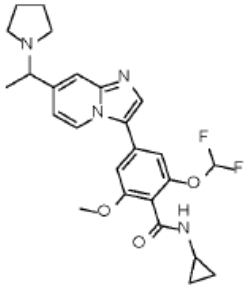
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
134		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–tetrahidropiran–4–il–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 118 + Int. 4	E	501.5	502.5
135		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1,2–dimetil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 119 + Int. 4	E	459.5	460.3
136		N–ciclopropil–4–[7–(1,1–difluoro–2–hidroxi–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 131	Ej. 0	453.4	454.4

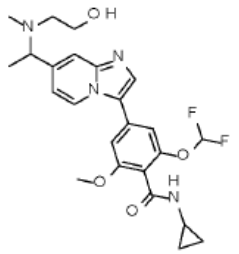
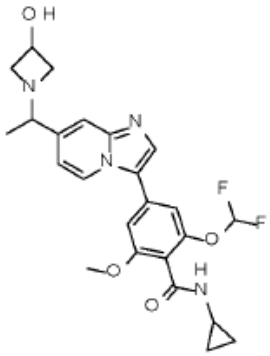
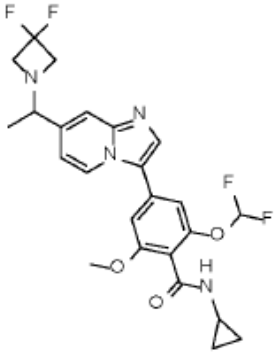
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
137		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 120 + Int. 4	E	445.5	446.5
138		N–ciclopropil–4–[7–(1–ciclopropil–1–hidroxi–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–	Int. 121 + Int. 4	E	457.5	458.4
139		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–morfolinetil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 122 + Int. 4	E	486.5	487.3
140		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxietil)imidazo [1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi – benzamida	Int. 76	N1	417.4	418.3

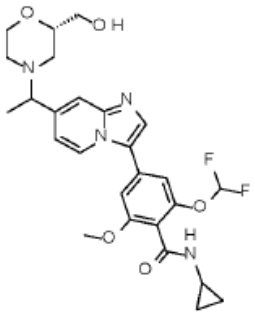
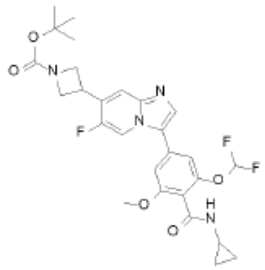
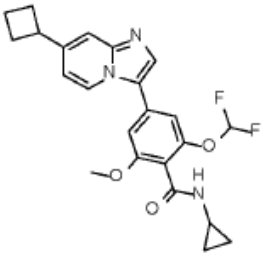
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
141		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(morfolin–4–carbonil)ciclopropil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 114 + CAS #110–91–8	D1ii	526.5	527.5
142		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(2–metoxietilcarbamoil) ciclopropil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 114 + CAS #109–85–3	D1ii	514.5	516.4
143		N–ciclopropil–4–[7–[1–(dietilcarbamoil) ciclopropil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 114 + CAS #109–89–7	D1ii	512.5	513.3

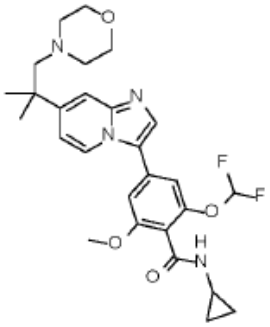
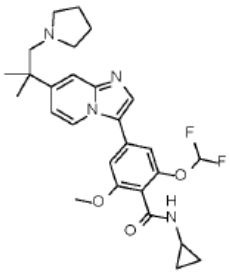
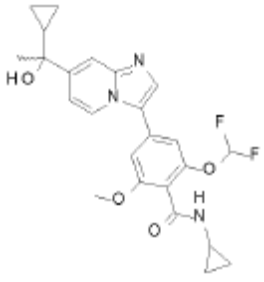
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
144		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–(3–hidroxiazetidin–1–carbonil)ciclopropil] imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 114 + CAS #. 45347–82–8	D1ii	512.5	513.6
145		N–ciclopropil-2-(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(morfolinmetil)ciclopropil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 123	Ej. 0	512.5	513.6
146		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(1–piperidil)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 76 + CAS #110–89–4	K2	484.5	485.4

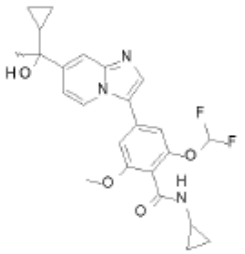
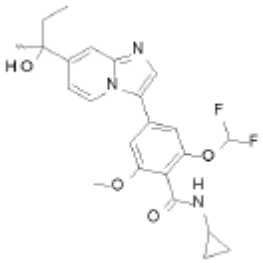
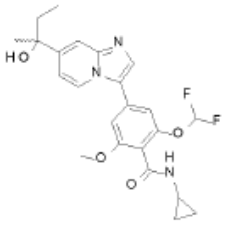
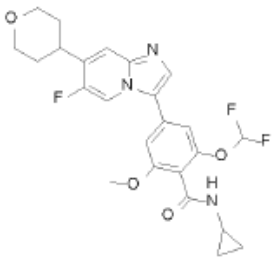
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
147		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4-[7–[1–(2–hidroxietilcarbamoil) ciclopopil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 114 + CAS #141–43–5	D1ii	500.5	501.5
148		N–ciclopropil–4–[7–[1–(dietilamino)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #109–89–7	K2	472.5	473.3
149		N–ciclopropil–2-difluorometoxi)–4–[7–[1–(isopropilamino)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #75–31–0	K2	458.5	459.3

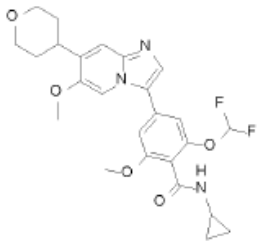
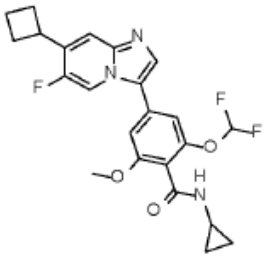
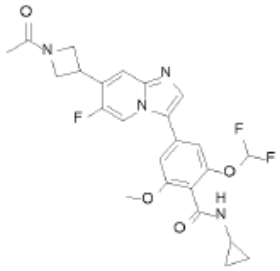
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
150		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(2–hidroxi–1,1–dimetil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 124 + Int. 4	E	445.5	446.5
151		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–[(isopropilamino)metil] ciclopropil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 123 + CAS #75–31–0	K3	484.5	485.5
152		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(2–oxa–6–azaspiro [3.3]heptan–6–il)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 76 + CAS #174–78–7	K2	498.5	499.3
153		N–ciclopropil –2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–pirrolidin–1–iletil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 76 + CAS #123–75–1	K2	470.5	471.3

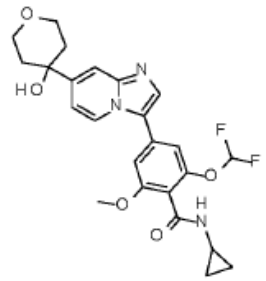
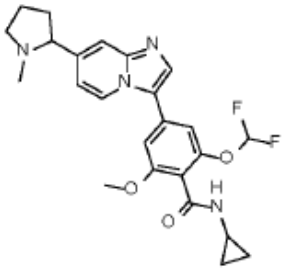
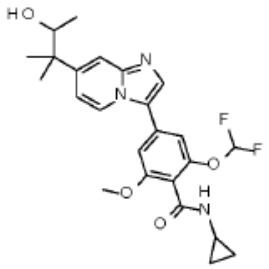
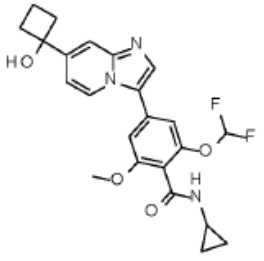
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
154		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–[2–hidroxietil(metil)amino]etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #109–83–1	K2	474.5	475.5
155		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–(3–hidroxiazetidin–1–il)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #. 18621–18–6	K2	472.5	471.3
156		N–ciclopropil–4–[7–[1–(3,3–difluoro azetidin–1–il)etil] imidazo[1,2–a]piri din–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #. 288315–03–7	K2	492.5	499.3

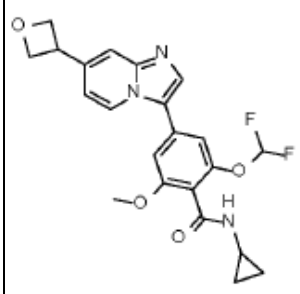
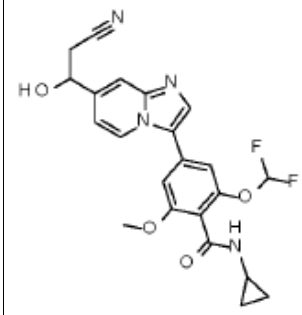
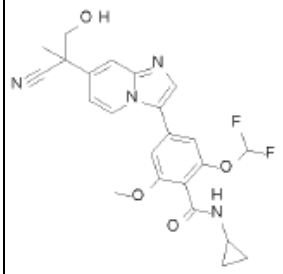
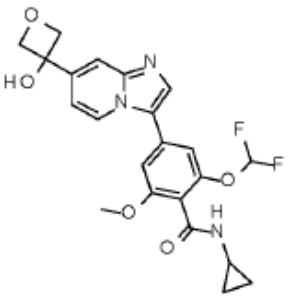
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
157		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–[(2S)–2–(hidroximetil)morfolin–4–il]etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #. 1313584–92–7	K2	516.5	517.5
158		3–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridin–7–il]azetidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 125 + Int. 4	E	546.5	547.5
159		4–(7–ciclobutilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–N–ciclopropil–2–(difluoro metoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 127 + Int. 4	E	427.4	428.3

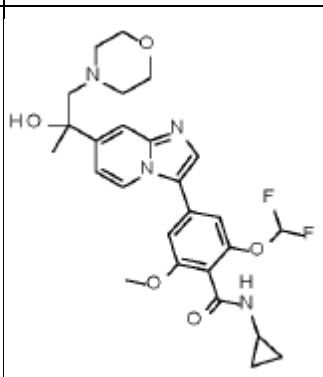
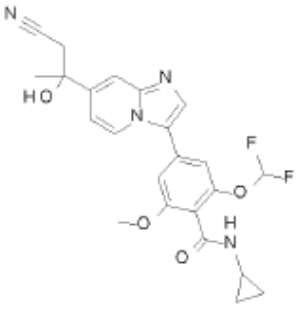
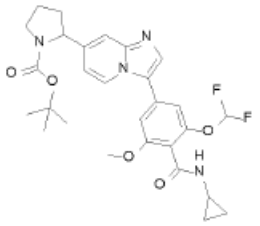
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
160		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1,1–dimetil–2–morfolino–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 128 + Int. 4	E	514.6	515.5
161		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1,1–dimetil–2–pirrolidin–1–il–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 130 + CAS #123–75–1	K3	498.6	499.4
162	 Primera elución	N–ciclopropil–4–[7–(1–ciclopropil–1–hidroxi–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 138	Ej. 0	457.5	458.2

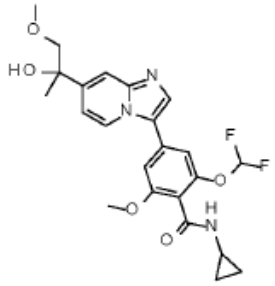
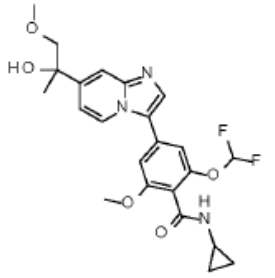
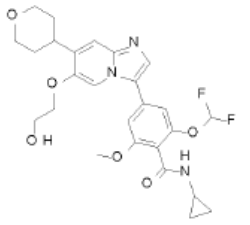
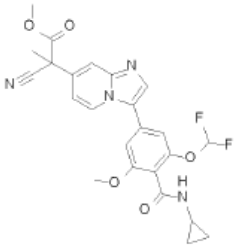
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
163	 Segunda elución	N–ciclopropil–4–[7–(1–ciclopropil–1–hidroxi–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 138	Ej. 0	457.5	458.3
164	 Primera elución	N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 137	Ej. 0	445.5	446.3
165	 Segunda elución	N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–propil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 137	Ej. 0	445.5	446.3
166		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–(6–fluoro–7–tetrahidropiran–4–il–imidazo[1,2–a]piridin–3–il)–6–metoxi–benzamida	Int. 131	L	475.5	476.3

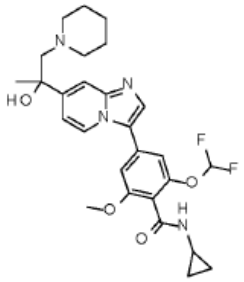
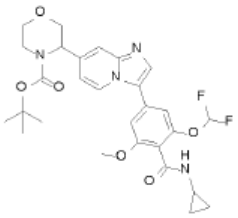
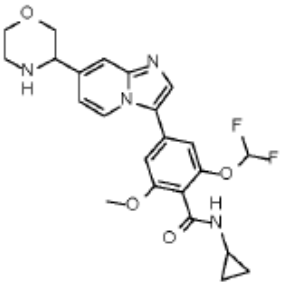
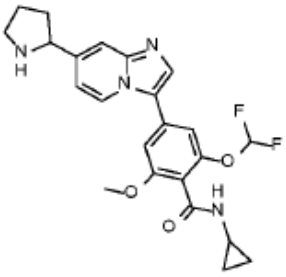
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
167		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(6–metoxi–7–tetrahidropiran–4–il–imidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida	Int. 133	L	487.5	488.4
168		4–(7–ciclobutil–6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridin–3–il)–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 136 + Int. 4	E	445.4	446.3
169		4–[7–(1–acetilacetidin–3–il)–6–fluoro–imidazo [1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 265	J	488.5	489.3

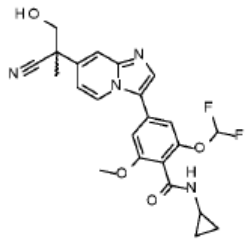
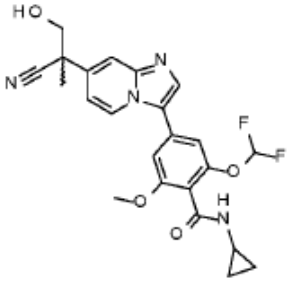
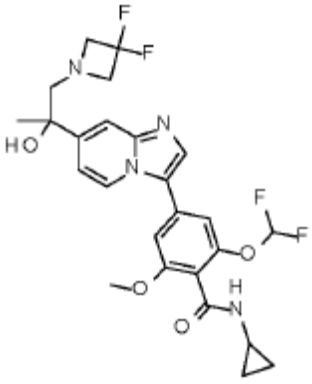
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
170		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(4–hidroxi tetrahidropiran–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 137 + Int. 4	E	473.5	474.4
171		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–]benzamida	Comp. 188	K1	456.5	457.4
172		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(2–hidroxi–1,1–dimetil–propil)imidazo[1,2 –a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 140	N1	459.5	460.4
173		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi ciclobutil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 141 + Int. 4	E	443.4	444.3

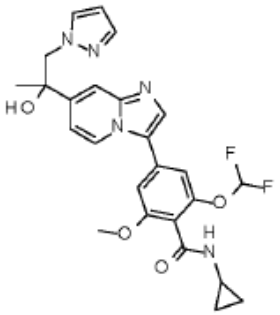
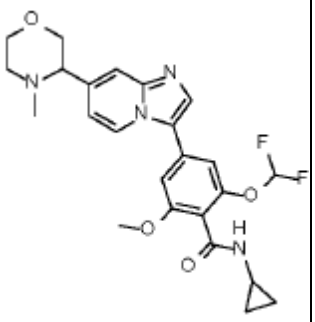
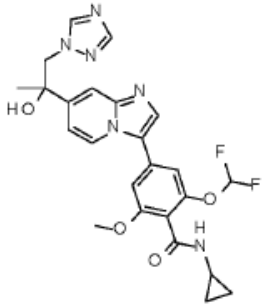
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
174		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 142 + Int. 4	E	429.4	430.4
175		4–[7–(2–ciano–1–hidroxi–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 143 + Int. 4	E	442.4	443.4
176		4–[7–(1–ciano–2–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 145 + Int. 4	E	456.4	457.3
177		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3–hidroxioxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–	Int. 146 + Int. 4	E	445.4	446.4

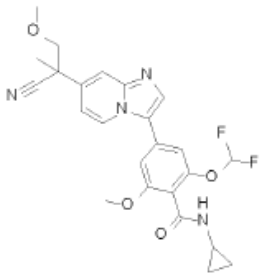
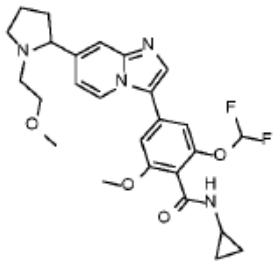
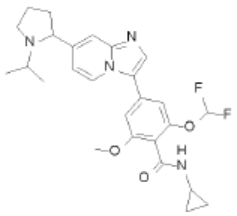
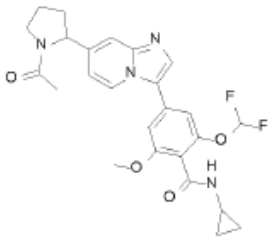
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
178		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–2–morfolino–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 147 + Int. 4	E	516.5	517.4
179		4–[7–(2–ciano–1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–bnzamida	Int. 148 + Int. 4	E	456.4	457.3
180		2–[3–[4–(ciclopropilcarbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]pirrolidin–1–carboxilato de terc–butilo	Int. 149 + Int. 4	E	542.6	543.5

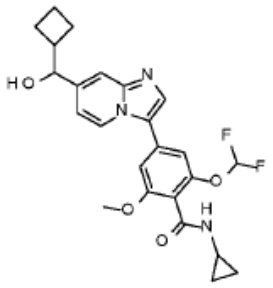
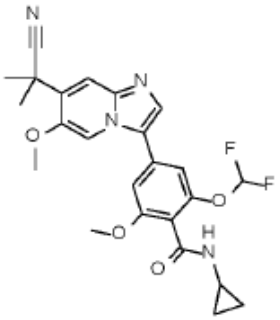
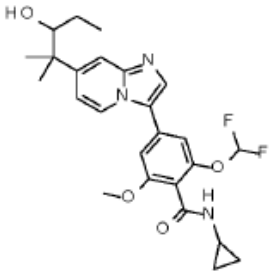
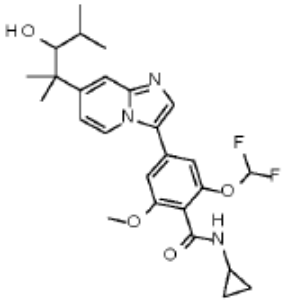
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
181		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–2–imidazol–1–il–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 151 + Int. 4	E	497.5	498.4
182		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–2–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 152 + Int. 4	E	461.5	462.4
183		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–(2–hidroxietoxi)–7–tetrahidropiran–4–il–imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 153	L	517.5	518.4
184		2–ciano–2–[3–[4–(ciclopropil carbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]propanoato de metilo	Int. 157 + Int. 4	E	484.5	485.3

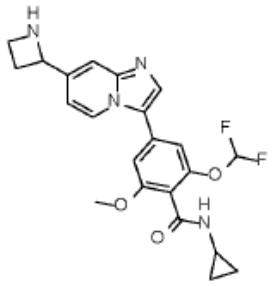
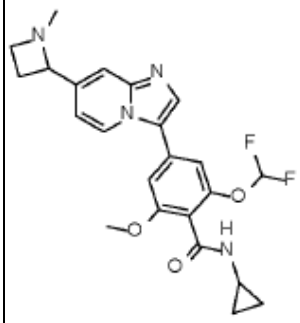
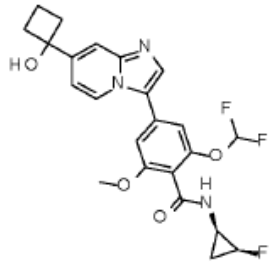
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
185		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–hidroxi–1–metil–2–(1–piperidil)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #110–89–4	N3	514.6	515.5
186		3–[3–[4–(ciclopropil carbamoil)–3–(difluorometoxi)–5–metoxi–fenil]imidazo[1,2–a]piridin–7–il]morfolin–4–carboxilato de terc–butilo	Int. 158 + Int. 4	E	558.6	559.4
187		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–morfolin –3–ilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida	Comp. 186	M1	458.5	459.4
188		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–pirrolidin–2–ilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida	Comp. 180	M1	442.5	443.4

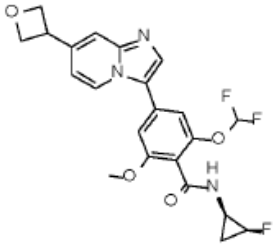
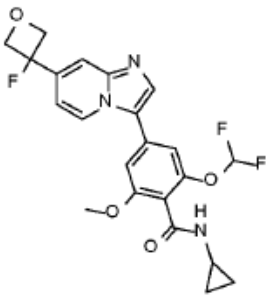
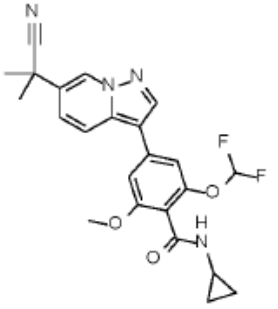
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
189	 Primera elución	4–[7–(1–ciano–2–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 176	Ej. 0	456.4	457.3
190	 Segunda elución	4–[7–(1–ciano–2–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6- metoxi–benzamida	Comp. 176	Ej. 0	456.4	457.3
191		N–ciclopropil–4–[7–[2–(3,3–difluoroazetidin–1–il)–1–hidroxi–1–metil–etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #. 288315–03–7	N3	522.5	523.4

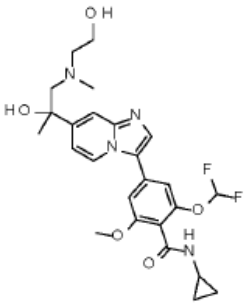
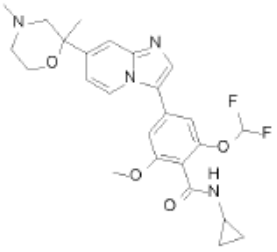
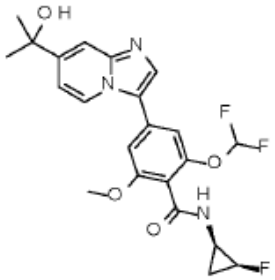
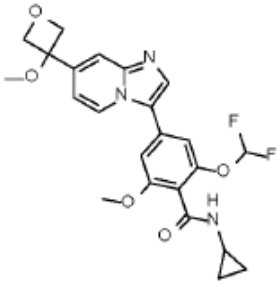
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
192		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–2–pirazol–1–il–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #288–13–1	N3	497.5	498.4
193		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(4–metilmorfolin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 160	I2	472.5	473.4
194		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–hidroxi–1–metil–2–(1,2,4–triazol–1–il)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #288–88–0	N3	498.5	499.4

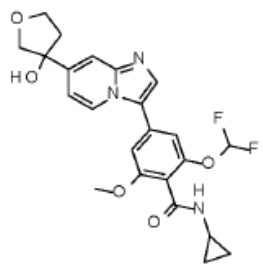
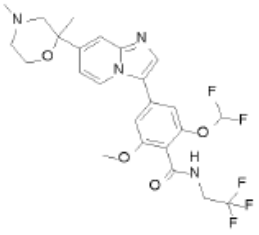
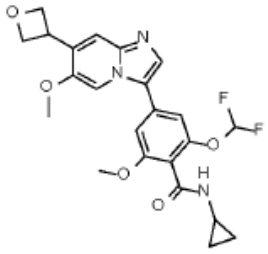
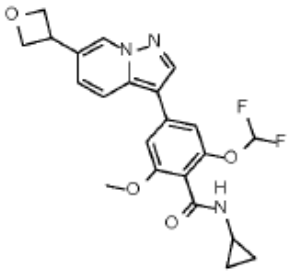
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
195		4–[7–(1–ciano–2–metoxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 161 + Int. 4	E	470.5	471.4
196		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–(2–metoxietil) pirrolidin–2–il]imidazo[1,2–a]piridin –3–il]benzamida	Comp. 188	I2	500.5	501.4
197		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(1–isopropil pirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 188	Ej. 0	484.5	485.5
198		4–[7–(1–acetilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 188	J	484.5	485.4

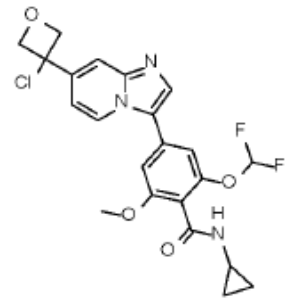
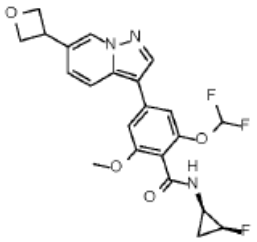
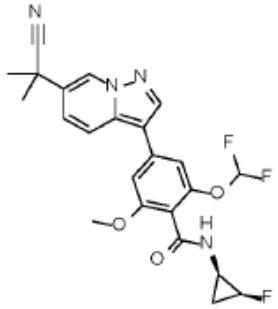
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
199		4–[7–[ciclobutilhidroxi) metil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 162	N1	457.5	458.4
200		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)–6–metoxi–imidazo [1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 164 + Int. 4	E	470.5	471.4
201		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(2–hidroxi–1,1–dimetil–butil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 140	Ej. 0	473.5	474.4
202		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(2–hidroxi–1,1,3–trimetil–butil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 140	Ej. 0	487.5	488.5

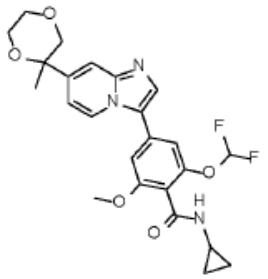
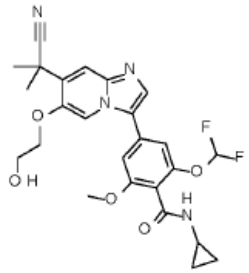
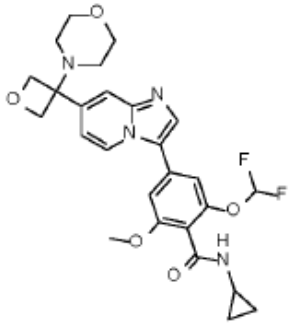
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
203		4–[7-azetidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 165	M1	428.4	429.4
204		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metilazetidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 203	K1	442.5	443.4
205		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[7–(1–hidroxiciclobutil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 167 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	461.4	462.4

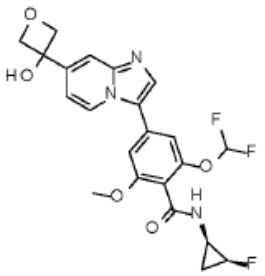
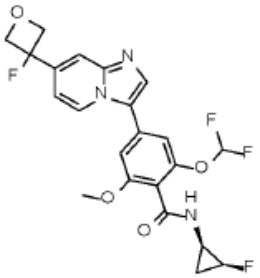
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
206		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 168 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	447.4	448.4
207		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3–fluoro oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 177	T	447.4	448.4
208		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 169 + Int. 7	C	440.4	441.3

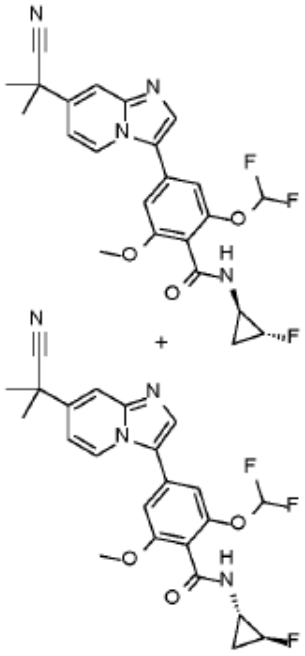
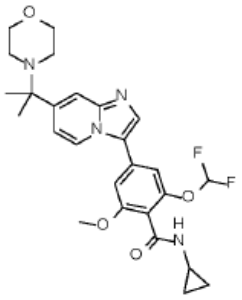
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
209		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–[1–hidroxi–2–[2–hidroxietil (metil)amino]–1–metil–etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 76 + CAS #109–83–1	N3	504.5	505.5
210		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(2,4–dimetil morfolin–2–il) imidazo[1,2–a] piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 172 + Int. 4	E	486.5	487.5
211		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[7–(1–hidroxi–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 174 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	449.4	450.4
212		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(3–metoxioxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 175 + Int. 4	E	459.4	460.4

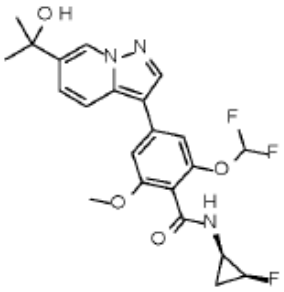
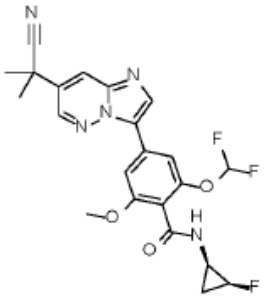
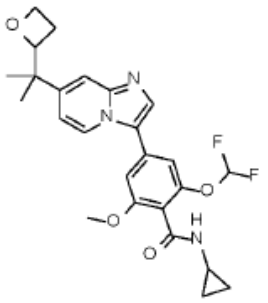
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
213		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[7–(3–hidroxitetrahidrofurano–3–il)imidazo[1,2–a] piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 176 + Int. 4	E	459.4	460.4
214		2–(difluorometoxi)–4–[7–(2,4–dimetilmorfolin–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–N–(2,2,2–trifluoroetil)benzamida	Int. 172 + Int. 22	E	528.5	529.4
215		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–metoxi–7–(oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]	Int. 179 + Int. 4	E	459.4	460.4
216		N–ciclopropil –2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–(oxetan–3–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]	Int. 180 + Int. 7	C	429.4	430.4

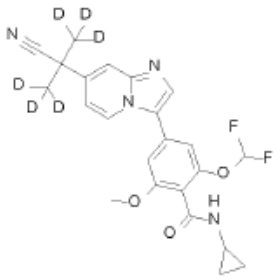
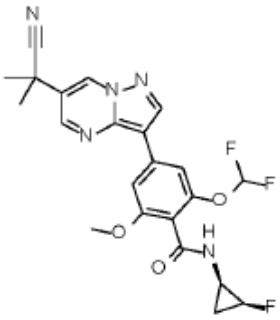
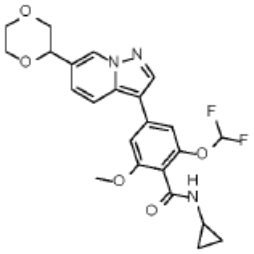
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
217		4–[7–(3–clorooxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 177	Ej. 0	463.9	464.3
218		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[6–(oxetan–3–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 182 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	447.4	448.3
219		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluoro metoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluoro ciclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 169 + Int. 8 o CAS #. 1264193–11–4	C o Ej. 0	458.4	459.4 o 459.1

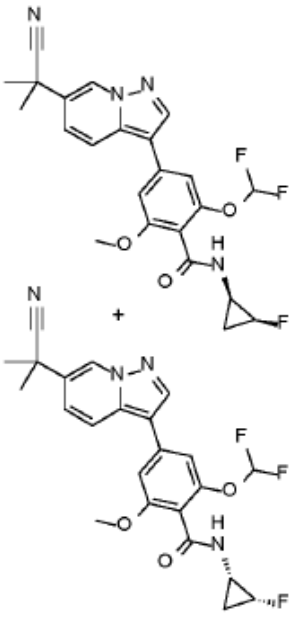
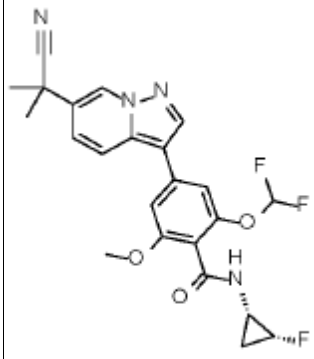
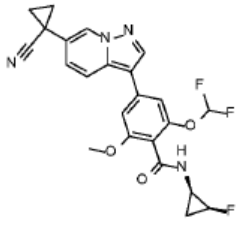
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
220		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(2–metil–1,4–dioxan–2–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 183 + Int. 4	E	473.5	474.4
221		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)–6–(2–hidroxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclo propil–2–(metoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 185 + Int. 4	E	500.5	501.4
222		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(3–morfolinoxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–]benzamida	Comp. 217	Ej. 0	514.5	515.4

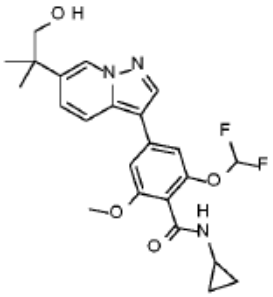
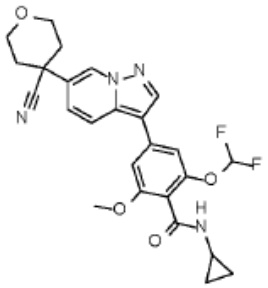
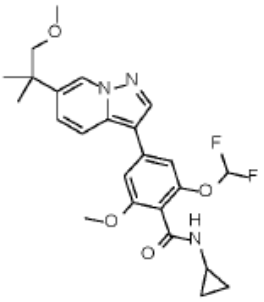
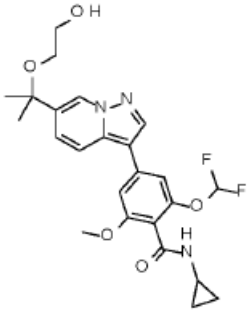
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
223		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[7–(3–hidroxi oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 187 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	463.4	464.3
224		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[7–(3–fluoro oxetan–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Comp. 223	T	465.4	466.3

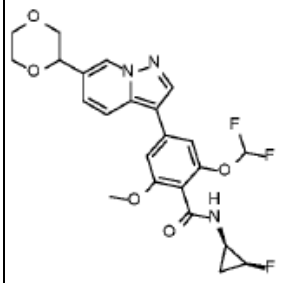
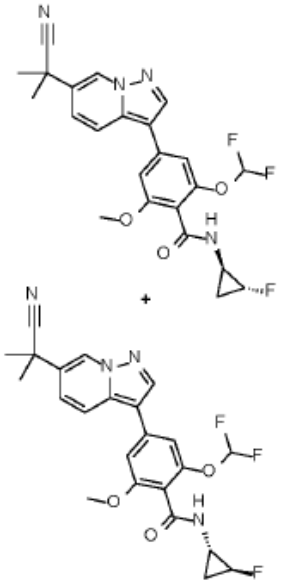
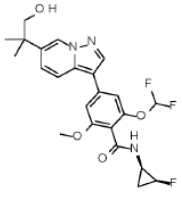
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
225		Mezcla de 4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2R)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida / 4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1S,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 188 + CAS #. 1799439–05–6	D1i + D1ii	458.4	459.4
226		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–(1–metil–1–morfolino–etil)imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 189 + Int. 4	E	500.5	501.4

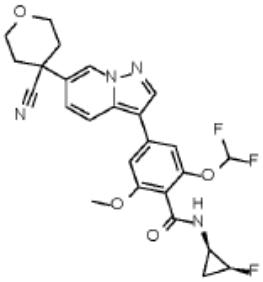
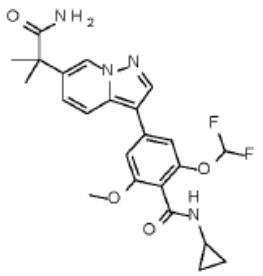
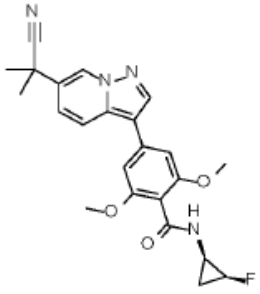
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
227		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[6–(1–hidroxi–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 190 + Int. 8	C	449.4	450.3
228		4–[7–(1–ciano–1–metil–etil)imidazo[1,2–b]piridazin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 192 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1ii	459.4	460.7
229		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–[1–metil–1–(oxetan–2–il)etil]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]benzamida	Comp. 150	Ej. 0	471.5	472.4

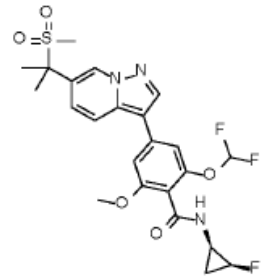
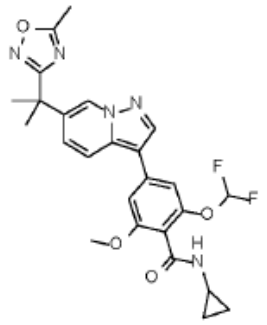
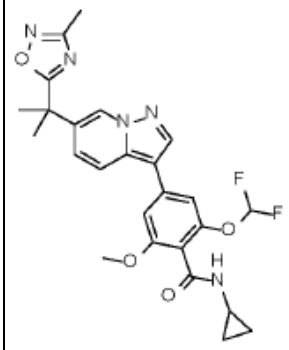
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
230		4–[7–[1–ciano–2,2,2–trideuterio–1–(trideuteriometil) et il]imidazo[1,2–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 195 + Int. 4	E	446.5	447.4
231		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 196 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1iii	459.4	460.4
232		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–(1,4–dioxan–2–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 199 + Int. 4	C	459.4	460.3

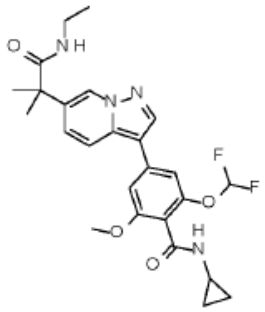
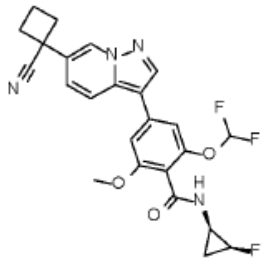
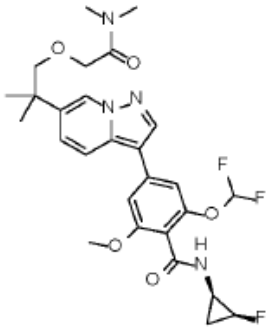
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
233		Mezcla de 4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida / 4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1S,2R)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 202 + CAS #. 143062–73–1	D1i + D1ii	458.4	459.4
234		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1S,2R)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 202 + CAS #. 185225–84–7	D1i + D1ii	458.4	459.4
235		4–[6–(1–cianociclopropil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi –benzamida	Int. 204 + CAS #. 143062–84–4	D1ii	456.4	457.3

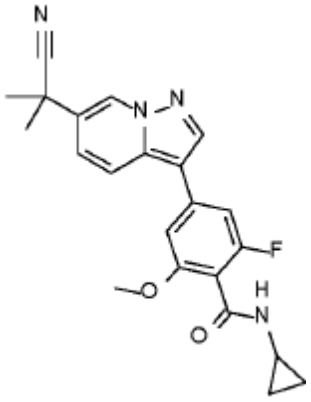
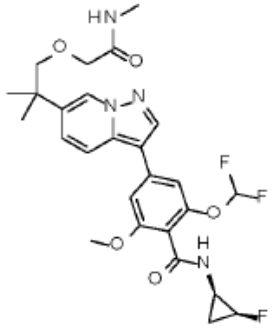
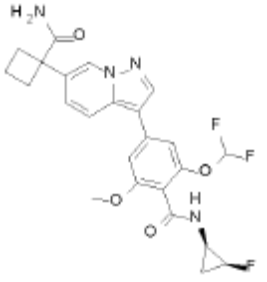
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
236		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–(2–hidroxi–1,1–dimetil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 208 + Int. 7	C	445.5	447.3
237		4–[6–(4–cianotetrahidropiran–4–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 211 + Int. 7	C	482.5	483.4
238		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–(2–metoxi–1,1–dimetil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 214 + Int. 7	C	459.5	460.7
239		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–[1–(2–hidroxietoxi)–1–metil–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 215 + Int. 7	C	475.5	476.3

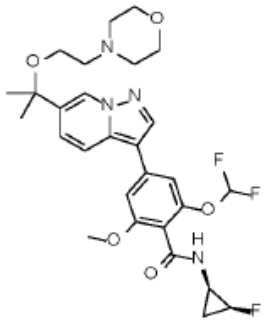
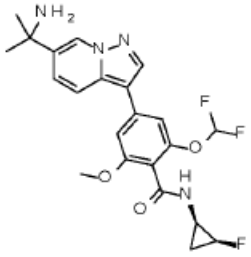
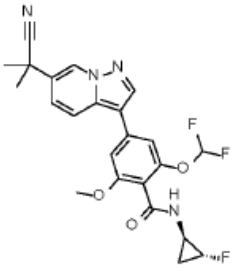
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
240		2–(difluorometoxi)–4–[6–(1,4–dioxan–2–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 199 + Int. 8	C	477.4	478.4
241		Mezcla de 4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2R)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida / 4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1S,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 202 + CAS #. 1799439–05–6	D1i + D1ii	458.4	459.4
242		2– (difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[6–(2–hidroxi–1,1–dimetil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 217 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1iii	463.4	464.8

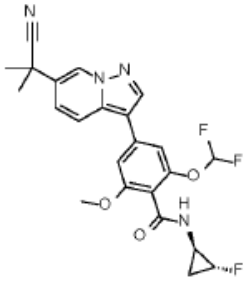
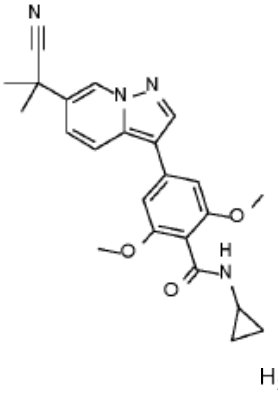
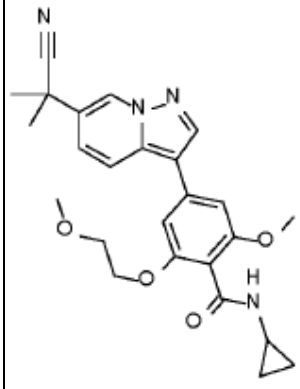
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
243		4–[6–(4–cianotetrahidropiran–4–il)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 218 + CAS #. 143062–84–4	D1i + D1iii	500.5	501.2
244		4–[6–(2–amino–1,1–dimetil–2–oxo–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida	Int. 169 + Int. 7	Ej. 0	458.5	459.3
245		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–2,6–dimetoxi–benzamida	Int. 169 + Int. 11	C	422.5	423.3

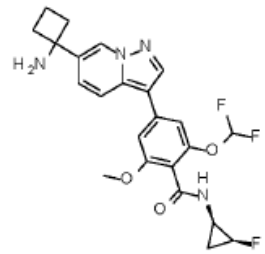
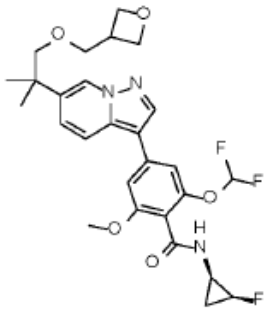
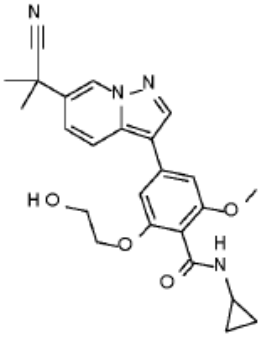
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
246		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[6–(1–metil–1–metilsulfonil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 219 + Int. 8	C	511.5	512.2
247		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–[1–metil–1–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 221 + Int. 7	C	497.5	498.4
248	 I_2	N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[6–[1–metil–1–(3–metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 223 + Int. 7	C	497.5	498.4

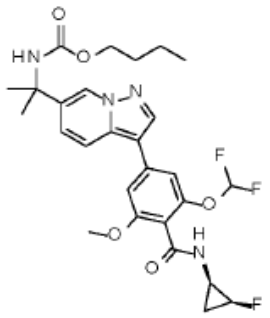
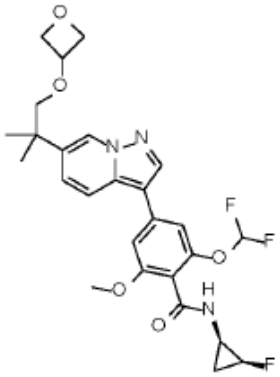
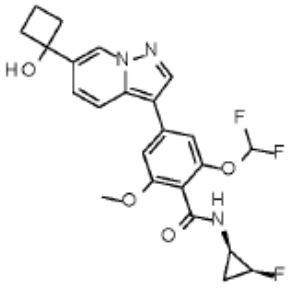
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
249		N–ciclopropil–2–(difluorometoxi)–4–[6–[2–(etilamino)–1,1–dimetil–2–oxo–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 225 + Int. 7	C	486.5	487.3
250		4–[6–(1–cianociclobutil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 227 + Int. 8	C	470.4	471.3
251		2–(difluorometoxi)–4–[6–[2–[2–(dimetilamino)–2–oxo–etoxi]–1,1–dimetil–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 236 + Int. 8	C	548.6	549.3

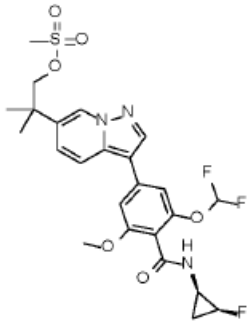
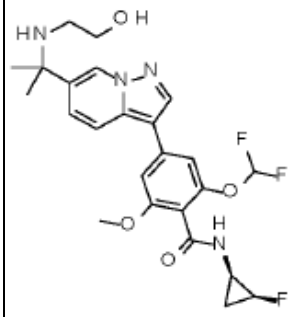
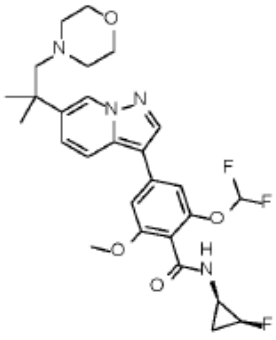
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
252		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–fluoro–6–metoxi–benzamida	Int. 235 + Int. 169	C	392.4	393.3
253		2–(difluorometoxi)–4–[6–[1,1–dimetil–2–[2–(metilamino)–2–oxo–etoxi]etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 237 + Int. 8	C	534.5	535.3
254		4–[6–(1–carbamoilciclobutil)pirazolo [1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 238 + Int. 8	C	488.5	489.3

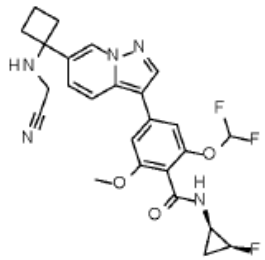
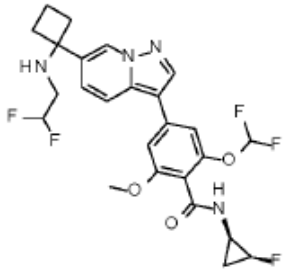
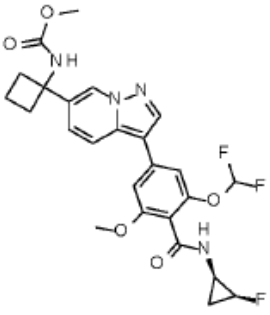
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
255		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[6–[1–metil–1–(2–morfolinetoxi)etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 239 + Int. 8	C	562.6	563.3
256		4–[6–(1–amino–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 241 + Int. 8	C	448.4	449.3
257	Enantiómero OR  Primera elución	4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(2–fluorociclopropil)–6–metoxi–benzamida	Comp. 241	Ej. 0	458.4	459.3

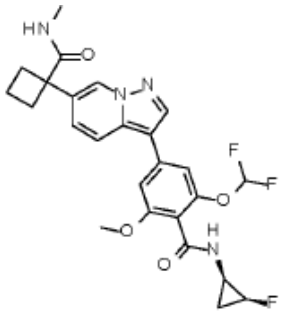
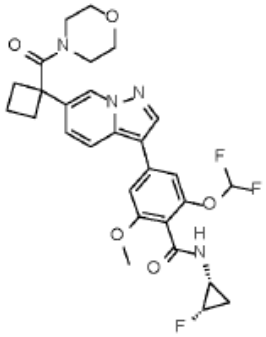
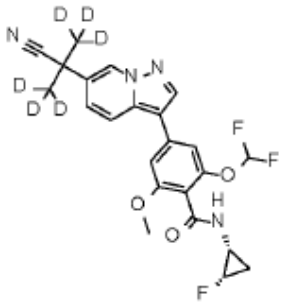
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
258	Enantiómero OR  Segunda elución	4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–(2–fluorociclopropil)–6–metoxi–benzamida	Comp. 241	Ej. 0	458.4	459.3
259		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2,6–dimetoxi–benzamida	Comp. 252 + CAS # 124–41–4	Ej. 0	404.5	405.4
260		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–metoxi–6–(2–metoxietoxi)benzamida	Comp. 252 + CAS # 109–86–4	Ej. 0	448.5	449.4

Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
261		4–[6–(1–aminociclobutil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 242 + Int. 8	C	460.4	461.3
262		2–(difluorometoxi)–4–[6–[1,1–dimetil–2–(oxetan–3–ilmetoxi)etil]pirazo lo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 244 + Int. 8	C	533.5	534.5
263		4–[6–(1–ciano–1–metil–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–ciclopropil–2–(2–hidroxietoxi)–6–metoxi–benzamida	Comp. 252 + CAS # 107–21–1	Ej. 0	434.5	435.4

Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
264		N–[1–[3–[3–(difluorometoxi)–4–[[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]c arbamoil]–5–metoxi–fenil]pirazolo[1,5–a]piridin–6–il]–1–metil–etil]carbamato de butilo	Int. 245 + Int. 8	C	548.6	549.5
265		2–(difluorometoxi)–4–[6–[1,1–dimetil–2–(oxetan–3–iloxi)etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 246 + Int. 8	C	519.5	520.3
266		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[6–(1–)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 247 + Int. 8	C	461.4	462.3

Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
267		[2–[3–[3–(difluorometoxi)–4–[[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]carbamoil]–5–metoxi–fenil]pirazolo[1,5–a]piridin–6–il]–2–metil–propil] metansulfonato	Comp. 242	Ej. 0	541.5	542.2
268		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–4–[6–[1–(2–hidroxietilamino)–1–metil–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–6–metoxi–benzamida	Int. 249	Ej. 0	492.5	493.4
269		2–(difluorometoxi)–4–[6–(1,1–dimetil–2–morfolino–etil)pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 251 + Int. 8	C	532.6	533.3

Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
270		4–[6–[1–(cianometilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Int. 252 + Int. 8	C	499.5	500.3
271		4–[6–[1–(2,2–difluoroetilamino)ciclobutil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6- metoxi–benzamida	Int. 256 + Int. 8	C	524.5	525.3
272		N–[1–[3–[3–(difluorometoxi)–4–[[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]carbamoil]–5–metoxi–fenil]pirazolo[1,5–a]piridin–6–il]ciclobutil]carbamato de metilo	Int. 258 + Int. 8	C	518.5	519.3

Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
273		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[6–[1–(metilcarbamoil)ciclobutil] pirazol o[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 260 + Int. 8	C	502.5	503.3
274		2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–4–[6–[1–(morfolin–4–carbonil)ciclobutil] pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]benzamida	Int. 264 + Int. 8	C	558.5	559.3
275		4–[6–[1–ciano–2,2,2–trideuterio–1–(trideuteriometil)et il]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	CAS #6443–85–2	Ej. 0	464.5	465.2

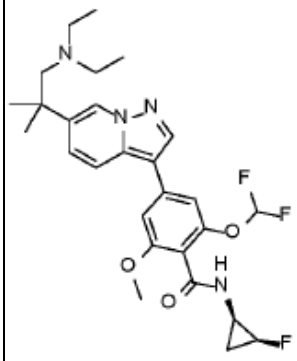
Comp. Nro.	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	MS Mes'd
276		4–[6–[2–(dietilamino)–1,1–dimetil–etil]pirazolo[1,5–a]piridin–3–il]–2–(difluorometoxi)–N–[(1R,2S)–2–fluorociclopropil]–6–metoxi–benzamida	Comp. 242	Ej. 0	518.6	519.8

Table IV. Datos de RMN de los compuestos ilustrativos de la invención

Comp. Nro.	Datos de RMN
19	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.67 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 – 7.73 (m, 1H), 7.42 – 7.06 (m, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.70 – 0.66 (m, 2H), 0.48 – 0.44 (m, 2H)
116	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.69 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 – 7.77 (m, 1H), 7.42 – 7.05 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.45 (m, 2H)
117	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.75 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 – 7.88 (m, 1H), 7.42 – 7.05 (m, 1H), 7.24 – 7.23 (m, 2H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 5.22 (d, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.39 (m, 2H)

Comp. Nro.	Datos de RMN
150	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8.50 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 0.88 – 0.76 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 2H)
173	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.60 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 7.42 – 7.04 (m, 1H), 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H)
174	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.65 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.04 (m, 1H), 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 4.99 (dd, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.38 (m, 2H)
219	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.81 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.01 (m, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.18–1.03 (m, 1H), 1.02 – 0.86 (m, 1H)
227	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8.67 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 1H)
228	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8.89 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 1H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*

3.1. Ensayos bioquímicos

3.1.1. Ensayo de cinasa radioactiva ^{33}P

3.1.1.1. Descripción general

El principio del ensayo de cinasa radioactiva ^{33}P consiste en medir el ^{33}P incorporado en el sustrato de péptido AMARA cuando se fosforila por SIK1, SIK2 o SIK3 usando [^{33}P]-g-ATP, que se correlaciona con la actividad de cinasa.

3.1.1.2. Protocolo

Los compuestos de ensayo se preparan como dilución en serie de respuestas a la dosis de 10 puntos con pasos de dilución de 1/5 en 100% DMSO partiendo de la mayor concentración de 2 mM, diluida 1/20 en agua y se transfieren 5 µl a las placas de ensayo (Greiner, Cat. #651201).

Se usan concentraciones finales de 1% DMSO y 10 µM de estaurosporina como controles negativos y positivos.

Se agregan 11 µl de mezcla de enzima-sustrato sobre las placas de ensayo. Las reacciones se inician agregando 9 µl de mezcla de ATP, que consiste en ATP no marcado y marcado con 33P, sobre las placas de ensayo. Las placas se incuban a 30°C durante los intervalos de tiempo indicados en la Tabla V.

Tabla V. Condiciones para los ensayos de SIK cinasa radioactiva ^{33}P humana

Cinasa, [cinasa]	Sustrato, [sustrato]	ATP	Amortiguador de ensayo	Tiempo de incubación
SIK1 (Carna Biosciences, Cat. #02–131), 0.4 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat. #A11–58), 7 µM	10 µM ATP + 0.25 µCi/25 µl [γ–33P]ATP	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 10 mM $MgCl_2$	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat. #PV4792), 0.0532 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat. #A11–58), 5 µM	10 µM ATP + 0.25 µCi/25 µl [γ–33P]ATP	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 5 mM $MgCl_2$ 2.5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, Cat. #S12–11G–100), 0.4 ng/ml	AMARA (SignalChem, Cat. #A11–58), 7 µM	15 µM ATP + 0.50 µCi/25 µl [γ–33P]ATP	25 mM MOPS pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 5 mM $MgCl_2$	80 min

Las reacciones se detienen agregando 25 µl de ácido fosfórico (150 mM) a las reacciones.

Las reacciones de cinasa completamente terminadas se transfieren usando una cosechadora sobre placas UniFilter–96 prehumedecidas (UniFilter–96 GF/B, PerkinElmer Inc., Cat. #6005177).

Luego de cosechar las reacciones de cinasa, las placas de filtro se lavan 6 veces con ácido fosfórico (75 mM). La parte trasera de las placas UniFilter–96 se sella y se agrega 40 µl de MicroScint–20 (PerkinElmer Inc., Cat. #6013621) a cada pocillo. La parte superior de las placas se sella con

TopSeal-A. La lectura se realiza con un instrumento TopCount (PerkinElmer Inc.).

3.1.1.3. Análisis de datos y resultados

Los datos en bruto se generan luego de la lectura realizada en el TopCount, se grafican para generar curvas de respuesta a la dosis para calcular el porcentaje de inhibición (PIN, por sus siglas en inglés) y la IC_{50} promedio para cada homólogo de SIK, que se informan en la tabla a continuación.

Tabla VI. IC_{50} de ensayo de SIK cinasa radioactiva ^{33}P para compuestos ilustrativos de la invención

* > 500 nM

** > 100 –500 nM

*** > 10 –100 nM

**** 0.01 –10 nM

NA no medido

Comp. Nro.	SIK1 IC5	SIK2 IC5	SIK3 C50
1	*	*	*
2	*	**	**
3	*	**	**
4	*	*	**
5	*	*	**
6	*	*	**
7	*	*	*
8	*	*	**
9	*	*	**
10	*	*	**

Comp. Nro.	SIK1 IC5	SIK2 IC5	SIK3 IC5
11	*	*	*
12	*	*	**
13	*	*	*
14	*	*	*
15	*	*	*
16	*	**	***
17	*	*	***
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***

Comp. Nro.	SIK1 IC5	SIK2 IC5	SIK3 IC5
21	*	**	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	***
27	*	*	***
28	*	*	***
29	*	*	***
30	*	*	**
31	*	*	**
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	*	***

3.1.2. Ensayo de cinasa ADP-Glo™

3.1.2.1. Descripción general

El ensayo de cinasa ADP-Glo™ es un ensayo de tecnología luminiscente que mide la ADP formada a partir de una reacción de cinasa. En este estudio específico, las reacciones de cinasa consistieron en la fosforilación del sustrato peptídico AMARA (SignalChem, Cat. #A11-58) por SIK1 (Carna Biosciences, Cat. #02-131), SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat. #PV4792) o SIK3 (SignalChem, Cat. #S12-11G-100). En un segundo paso, las reacciones de cinasa se terminan y todo el ATP restante se agota. En un paso final, el ADP se convierte en ATP y este ADP recién sintetizado se mide usando una reacción de luciferasa/luciferina. La luz generada se mide usando un lector de placas Envision, en donde la señal luminiscente obtenida se correlaciona positivamente con la actividad de cinasa.

3.1.2.2. Protocolo

Los compuestos de ensayo se preparan como dilución en serie de respuestas a la dosis de 10 puntos con pasos de dilución de 1/5 en 100% DMSO partiendo de la mayor concentración de 2 mM, diluida 1/20 en agua y se transfiere 1 µl a las placas de ensayo (PerkinElmer Inc., Cat. #6007290).

Se usan concentraciones finales de 1% DMSO y 10 µM de estaurosporina como controles negativos y positivos.

Se agrega 2 µl de mezcla de enzima-sustrato a las placas de ensayo.

La reacción se inicia agregando 2 µl de ATP diluido sobre las placas de ensayo. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se agitan suavemente durante 2 min, seguido por una incubación a RT durante 120 min.

Las reacciones se detienen y el ATP no consumido se agota agregando 5 µl de reactivo ADP-Glo (Promega, Cat. #V912B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se incuban a RT durante 40 min (agotamiento de ATP).

El ADP se convierte en ATP y se introduce luciferasa y luciferina para detectar ATP agregando 10 µl de reactivo de detección de cinasa (Promega, Cat. #V913B + V914b) a la reacción. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se incuban a RT durante 30 minutos (detección de ADP).

La luminiscencia se mide en un lector de placas Envision (PerkinElmer Inc.).

Tabla VII. Condiciones para los ensayos de SIK cinasa ADP-Glo™ humana

Cinasa, [cinasa]	Sustrato, [sustrato]	ATP	Amortiguador de ensayo	Tiempo de incubación
SIK1 (Carna Biosciences, Cat. Nro. 02–131), 0.25 ng/µl	AMARA (SignalChem, Cat. Nro. A11– 58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat. Nro. V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM $MgCl_2$	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat. Nro. PV4792), 0.0625 ng/µl	AMARA (SignalChem, Cat. Nro. A11– 58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat. Nro. V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 5 mM $MgCl_2$ 2.5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, Cat. Nro. S12–11G–100), 0.5 ng/µL	AMARA (SignalChem, Cat. Nro. A11–58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat. Nro. V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X–100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl2 2.5 mM DTT	120 min

3.1.2.3 Análisis de Datos y Resultados

Los datos en bruto se generan luego de la lectura realizada en el TopCount, se grafican para generar curvas de respuesta a la dosis para calcular el porcentaje de inhibición (PIN) y la IC50 promedio para cada homólogo de SIK, que se informan en la tabla a continuación.

Table VIII. IC_{50} de ensayo de SIK cinasa ADP-Glo™ de compuestos ilustrativos de la invención

* > 500 nM

** > 100 – 500 nM

*** > 10 – 100 nM

**** 0.01 – 10 nM

NA no medido

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
10	*	*	**
11	*	*	**
17	*	*	***
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	****
27	*	*	***
28	*	*	***
30	*	*	***
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	**	****
35	*	*	***
36	*	*	***
37	*	**	***
38	*	*	*
39	*	*	****
40	*	*	*
41	*	*	*
42	*	*	**
43	*	*	***
44	*	*	***
45	*	*	**
46	*	*	*
47	*	*	***

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
48	*	*	*
49	*	*	*
50	*	*	**
51	*	*	***
52	*	*	*
53	*	*	****
54	*	*	***
55	*	*	***
56	*	*	***
57	*	*	***
58	**	**	***
59	***	***	****
60	**	***	****
61	*	*	***
62	*	*	***
63	**	***	****
64	*	**	****
65	*	***	****
66	*	***	***
67	*	***	****
68	*	***	****
69	*	*	****
70	*	*	****
71	*	*	***
72	*	*	***
73	*	*	***
74	*	*	***
75	*	**	****
76	*	**	****
77	*	*	****

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
78	*	*	***
79	*	**	****
80	*	*	*
81	*	*	*
82	*	*	*
83	*	*	*
84	*	*	**
85	*	*	**
86	*	*	***
87	*	*	*
88	*	*	***
89	*	*	***
90	*	*	***
91	*	**	***
92	*	*	***
93	*	*	***
94	*	*	*
95	*	**	****
96	*	*	****
97	*	*	***
98	*	*	***
99	*	*	**
100	*	*	*
101	*	*	**
102	*	*	***
103	*	*	***
104	*	*	*
105	*	*	**
106	*	*	****
107	*	*	****

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
108	**	***	****
109	*	*	*
110	*	*	***
111	*	*	***
112	*	***	****
113	*	*	****
114	*	*	***
115	**	***	****
116	*	*	****
117	*	*	****
118	*	*	***
119	*	*	**
120	*	*	****
121	*	*	***
122	*	*	***
123	*	*	***
124	*	*	**
125	*	*	*
126	*	*	***
127	*	*	**
128	*	*	***
129	*	*	***
130	*	*	****
131	*	*	****
132	**	**	****
133	**	**	***
134	*	*	***
135	*	*	***
136	*	**	****
137	*	*	***

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
138	*	*	***
139	*	*	***
140	**	**	***
141	*	*	**
142	*	*	***
143	*	*	**
144	*	*	***
145	*	*	**
146	*	*	***
147	*	*	***
148	*	*	***
149	*	*	***
150	*	*	****
151	*	*	**
152	*	*	***
153	*	*	***
154	*	*	***
155	*	*	***
156	*	*	***
157	*	*	***
158	**	**	***
159	***	***	****
160	*	*	***
161	*	*	***
162	*	*	***
163	*	*	***
164	*	*	***
165	*	*	***
166	*	**	****
167	*	**	***

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
168	**	***	****
169	*	**	***
170	*	*	***
171	*	*	***
172	*	*	***
173	*	**	***
174	**	***	****
175	*	**	***
176	*	*	***
177	*	*	***
178	*	*	***
179	****	****	****
180	**	**	***
181	*	*	***
182	*	*	***
183	*	**	***
184	*	*	*
185	*	*	***
186	*	*	*
187	*	*	***
188	*	**	***
189	*	*	***
190	*	*	***
191	*	*	***
192	*	*	***
193	*	*	***
194	*	*	**
195	*	*	***
196	**	***	***
197	**	***	***

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
198	*	*	***
199	*	*	***
200	*	**	***
201	*	*	***
202	*	*	***
203	*	**	***
204	*	*	***
205	*	**	****
206	**	***	****
207	*	**	****
208	*	*	***
209	*	*	***
210	*	*	***
211	*	**	****
212	*	*	***
213	*	*	***
214	*	*	**
215	**	**	***
216	**	**	***
217	*	**	***
218	**	***	****
219	*	*	****
220	*	*	***
221	*	*	***
222	*	*	**
223	*	**	***
224	**	***	****
225	*	*	****
226	*	*	***
227	*	**	****

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC50	SIK3 IC50
228	*	**	****
229	*	*	***
230	*	**	****
231	*	*	****
232	*	**	****
233	*	*	****
234	*	*	***
235	**	***	****
236	*	*	***
237	*	*	****
238	*	*	***
239	*	*	***
240	**	***	****
241	*	*	****
242	*	*	****
243	*	*	****
244	*	*	***
245	*	*	***
246	*	*	***
247	*	*	***
248	*	*	***
249	*	*	***
250	*	**	****
251	*	*	****
252	*	*	**
253	*	*	****
254	*	*	****
255	*	*	***
256	*	*	****
257	*	*	***

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
258	*	*	****
259	*	*	***
260	*	*	**
261	*	*	****
262	*	*	****
263	*	*	**
264	*	*	***
265	*	*	***
266	*	**	****
267	*	*	****

Comp. Nro.	SIK 1	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
268	*	*	***
269	*	*	****
270	*	*	***
271	*	*	***
272	*	*	***
273	*	*	***
274	*	*	**
275	*	*	****
276	*	*	***

3.1 Ensayos celulares

3.2.1.Ensayo MdM: TNFα/IL-10 desencadenado por LPS (ELISA)

3.2.1.1. Descripción general

La inhibición de SIK inhibe TNFα y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos (MdM) desencadenados por LPS y células dendríticas (MdDC) (Clark *et al.* 2012; Sundberg *et al.* 2014; Ozanne *et al.* 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención en cuanto a su inhibición de TNFα inducido por LPS y secreción de IL-10 desencadenada por LPS en macrófagos derivados de monocitos.

3.2.1.2. Protocolos

Se aíslan PBMC de muestras de sangre humana (capa leucocitaria). La capa leucocitaria se transfiere

asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml y se diluye 1/2 en PBS. Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, sobre lo cual se agregan cuidadosamente 25 ml de la capa leucocitaria, los tubos se centrifugan durante 35 min a 400 g en una centrífuga a temperatura controlada, sin freno, a 25°C. Las PBMC se aspiran de la capa interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se vuelven a suspender en medio completo RPMI 1640 suplementado con 10% FBS, 1% P/S, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

Las PBMC se centrifugan a 300 × g durante 10 min y resuspenden a una densidad de $1.0*10^7$ células/80 µl de amortiguador Miltenyi (PBS, pH 7.4, 1% FBS, 2 mM EDTA).

3.2.1.2.1.Marcado positivo de monocitos CD14+

A partir de este punto del protocolo, todos los pasos se realizan sobre hielo. Se agregan 20 µl de microcuentas CD14+ por $1.0*10^7$ células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 min en la heladera a 4°C. El volumen de la suspensión celular se ajusta a un volumen total de 100 ml usando amortiguador de Miltenyi, se mezcla suave y posteriormente se centrifuga durante 10 min a 300 × g. El sobrenadante se descarta y el sedimento celular se vuelven a suspender en 12 ml de amortiguador de Miltenyi.

3.2.1.2.2. Clasificación magnética de células

Cuatro columnas LS se colocan en el separador MACS

(magneto) de Miltenyi Biotec, y se prehumedecen enjuagando con 3 ml de amortiguador MACS por columna. Se agregan 3 ml de suspensión celular a la columna (máx. $1*10^8$ de células marcadas/columna), y las columnas se lavan posteriormente 3 veces con 3 ml de amortiguador de Miltenyi.

Las columnas se retiran de los magnetos, y se agregan 5 ml de amortiguador de Miltenyi a la columna para enjuagar la fracción de CD14+ empujando el émbolo dentro de la columna. Las fracciones enjuagadas se recolectan en un Falcon nuevo de 50 ml y el volumen se ajusta a 30 ml usando amortiguador de Miltenyi, y las células se centrifugan durante 10 min a 300 × g. El sedimento celular obtenido se vuelve a suspender en 10 ml de RPMI sin FBS, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100 células por pocillo de una placa de 96 pocillos para la diferenciación con MdM en medio RPMI 1640 suplementado con 10% FBS, 1% P/S y 100 ng/ml de rhM-CSF. El día 5 el medio se refresca con 100 µl de medio RPMI 1640 suplementado con 10% FBS, 1% P/S y 100 ng/ml de rhM-CSF.

El día 10, se desencadenan los MdM y se agrega el compuesto.

Se prepara una placa de dilución del compuesto en 100% DMSO por dilución de 3 veces de 10 mM de solución madre. Se prepara una placa de dilución de intermediario (concentración final 10×) diluyendo la placa de dilución del

compuesto 50 veces en medio RPMI.

El medio se retira cuidadosamente de las placas de células usando una pipeta multicanal, y se reemplaza por 80 µl de medio fresco. Se agregan 10 µl del compuesto a una concentración final de 10x a las células y se incuba durante 1 hora a 37°C antes de la adición del desencadenante. No se adicionan condiciones de desencadenamiento con iguales concentraciones finales de DMSO de 0.2% DMSO. Se agregan 10 µl de 10 x solución de LPS (conc. final 200 ng/ml) a todos los pocillos excepto los 'pocillos sin desencadenante', donde se agregan 10 µl de medio. El sobrenadante se recolecta luego de 2 h (determinación de IL-10) y luego de 20 h (determinación de TNFα) del desencadenamiento con LPS.

3.2.1.2.3. TNFα ELISA

Una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos se recubre con 40 µl de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, Cat. #551220), con lo que se alcanza una concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS y se almacena hasta el día siguiente a 4°C.

La placa luego se lava una vez con PBST (PBS + 0.05% Tween20) y una vez con PBS seguido por la adición de 100 µl de amortiguador de bloqueo (1% albúmina sérica bovina (BSA) –5% sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a RT. Luego de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se agregan 40 µl de estándar o muestra (la curva de estándar de TNFα se prepara usando una dilución en serie de

1/2 partiendo de 16000 pg/ml; se hacen diluciones en amortiguador de dilución (PBS + 1% BSA)). Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, tras lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final 0.25 µg/ml diluida en amortiguador de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a RT. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, donde después se agregan 35 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0.5 µg/ml diluida en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a RT durante al menos 45 min pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. A partir de allí, se agregan 50 µl de sustrato luminol a cada pocillo (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante), y se incuban durante 5 min a RT protegidas de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.1.2.1 IL-10 ELISA

Una placa Immulon 2HB de 96 pocillos (Thermo Electron Co., Cat. #3455) se recubre con 40 µl de anticuerpo de captura (concentración final de 2 µg/ml diluida en amortiguador Tris (50 mM Tris; 150 mM NaCl; pH 9 (ajustado sobre HCl)) y se almacena hasta el día siguiente a 4°C. Al día siguiente, la placa se lava 3 veces con PBST, y posteriormente se agregan 200 µl de amortiguador de bloqueo (1% BSA + 5% sacarosa en PBS-T). Después de una incubación de 30 min a 37°C, la placa se lava 3 veces con PBST, y se agregan 100 µl de estándar o muestra

(se preparan muestras de curva estándar de IL-10 usando una dilución en serie de 1/2 partiendo de 1000 pg/ml; las diluciones se hacen en amortiguador de dilución: PBS + 1% BSA). Luego de 1 hora de incubación a 37°C, las placas se lavan tres veces con PBST, tras lo cual se agregan 100 µl del anticuerpo de detección (BD Pharmingen, Cat. #554499) (concentración final de 0.25 µg/ml diluida en amortiguador Tris) y las placas se incuban durante al menos 2 h a RT. Las placas se lavan 3 veces con PBST, tras lo cual se agregan 100 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0.5 µg/ml diluida en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a 37°C durante 30 min. Las placas se lavan 3 veces con PBST. Se prepara una solución de sustrato, para un volumen total de 20 ml, 18 ml de H_2O; 2 ml de amortiguador de citrato acetato; 200 µl de mezcla TMB (tetrametil bencidina (TMB) 101 mg, DMSO 10 ml almacenado a 4°C); se mezclan 2.5 µl de 30% H_2O_2. Se agregan 100 µl de solución de sustrato a cada pocillo y se incuba hasta que se desarrolla un color azul brillante. La reacción se detiene agregando 50 µl de 1 M H2SO4, tras lo cual se mide la absorbancia a 450 nm en el SpectraMax i3, Molecular Devices.

3.2.1.3. Análisis de datos y resultados

3.2.1.3.1. Cálculo de la inhibición de TNFα

Para medir la inhibición de TNFα inducido por LPS, se calculan valores de porcentaje de inhibición (PIN) para

todas las concentraciones evaluadas, en comparación con los controles. Se usan muestras no estimuladas (sin desencadenante/vehículo (0.2% DMSO)) como control negativo (100% de inhibición). Como control positivo (0% de inhibición), se usan las muestras estimuladas (desencadenante/vehículo)).

$$PIN = \frac{(\text{RLUp} - \text{RLUcompuesto de prueba}}{\text{RLUP} - \text{RLUn}}\ x\ 100$$

En donde RLU = Unidades de Luz Quimioluminiscente Relativa (con sustracción de fondo) y los subíndices p y n se refieren al promedio de los controles positivos y negativos, respectivamente.

Los valores de PIN se grafican en forma de concentración-respuesta y los valores de EC_{50} se derivan usando el software GraphPad Prism, aplicando un ajuste de curva por regresión no lineal de 4 parámetros (sigmoidal). Dado que no se obtiene una meseta de fondo claro, el fondo de la curva se limita a igual a 0.

3.2.1.3.2. Cálculo de la inducción de IL-10

IL-10 es inducido con la inhibición de SIK. Para cuantificar estas inducciones, se calculan las veces de cambio (FC) en comparación con 'LPS solamente' para cada concentración evaluada y se calcula la FC máxima (IL-10FCmáx):

$$\text{IL} - 10\ \text{FCmax} = \frac{\text{max ABS compuesto de prueba}}{\text{ABSdesencadenante}}$$

en donde ABS = Absorbancia medida a 450 nm.

Se reporta la mediana de FC máxima para los compuestos de ensayo en dos o más ensayos (mediana de IL-10FCmáx).

3.2.1.3.3. Resultados y Conclusión

Los datos obtenidos cuando se someten los compuestos ilustrativos de la invención se describen en la tabla a continuación.

Tabla IX. Inhibición de MdM TNFα e inducción de IL-10 de compuestos ilustrativos de invención

*	>5000 nM	+	≤1.5
**	>1000-5000 nM	++	>1.5 – 4.5
***	>100-1000 nM	+++	>4.5
****	0.1-100 nM	NA	no medido

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL-10 FCmáx
19	***	+
27	***	+
28	***	NA
33	****	NA
35	***	++
39	***	++
62	**	NA
63	***	NA

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL-10 FCmáx
64	***	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	++
79	****	++
93	***	NA
95	***	NA
96	***	NA

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
106	***	NA
107	***	++
113	***	NA
116	***	++
117	***	++
121	**	NA
123	***	++
128	***	NA
129	***	++
130	***	++
133	***	++
136	***	++
137	***	+
138	***	NA
139	**	NA
140	***	NA
146	**	NA
150	***	+
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
167	**	NA
168	***	++
169	**	NA
170	**	++
171	**	++

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
172	***	+
173	***	++
174	***	++
175	**	++
176	***	++
177	***	+
178	***	NA
179	****	NA
181	**	+
182	***	+
183	**	+
185	***	NA
188	***	NA
189	***	+
190	**	+
191	**	+
192	***	NA
193	***	NA
195	***	+
200	***	+
205	***	++
206	***	++
207	***	+
208	****	+
211	***	++
212	***	NA
213	***	NA
216	***	+
218	****	++

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
219	****	+
221	***	NA
223	***	NA
224	***	++
225	***	+
227	***	+
228	***	+
229	***	NA
230	***	+
231	***	+
232	***	+
233	***	+
234	***	+
235	****	NA
236	***	+
237	***	+
238	***	+
240	***	++
241	***	+
242	****	+
243	***	+
245	***	+
248	***	NA
250	***	NA
251	***	NA
253	***	NA
254	***	+
255	***	NA
256	***	+

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
257	***	++
258	***	+
261	***	+
262	***	NA
265	***	NA
266	***	+
267	****	NA
268	***	NA
269	***	++
272	***	NA
273	***	NA
275	***	++

3.2.2.1 Ensayo de monocitos: TNFα/IL-10 desencadenado por LPS (ELISA)

3.2.1.1 Descripción general

La inhibición de SIK inhibe TNFα y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos (MdM) desencadenados por LPS y células dendríticas (MdDCs) (Clark *et al.* 2012; Sundberg *et al.* 2014; Ozanne *et al.* 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención en cuanto a su inhibición de TNFα inducido por LPS y secreción de IL-10 desencadenada por LPS en monocitos.

3.2.2.2. Protocolos

Se aíslan PBMC de muestras de sangre humana (capa leucocitaria). La capa leucocitaria se transfiere asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml y se diluye 1/2 en PBS. Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, sobre lo cual se agrega cuidadosamente 25 ml de la capa leucocitaria, los tubos se centrifugan durante 35 min a 400 g en una centrífuga a temperatura controlada, sin freno, a 25°C. Las PBMC se aspiran de la capa interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se resuspenden en medio completo RPMI 1640 suplementado con 10% FBS, 1% P/S, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

Las PBMC se centrifugan a 300 × g durante 10 min y resuspenden a una densidad de $1.0*10^7$ células/80 µl de

amortiguador Miltenyi (PBS, pH 7.4, 1% FBS, 2 mM EDTA).

3.2.2.2.1. Marcado positivo de monocitos CD14+

A partir de este punto del protocolo, todos los pasos se realizan sobre hielo. Se agregan 20 µl de microcuentas CD14+ por $1.0*10^7$ células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 min en la heladera a 4°C. El volumen de la suspensión celular se ajusta a un volumen total de 100 ml usando amortiguador de Miltenyi, se mezcla suave y posteriormente se centrifuga durante 10 min a 300 × g. El sobrenadante se descarta y el sedimento celular se vuelven a suspender en 12 ml de amortiguador de Miltenyi.

3.2.2.2.2. Clasificación de células magnéticas

Cuatro columnas LS se colocan en el separador MACS (magneto) de Miltenyi Biotec, y se prehumedecen enjuagando con 3 ml de amortiguador MACS por columna. Se agregan 3 ml de suspensión celular a la columna (máx. $1*10^8$ de células marcadas/columna), y las columnas se lavan posteriormente 3 veces con 3 ml de amortiguador de Miltenyi.

Las columnas se retiran de los magnetos, y se agregan 5 ml de amortiguador de Miltenyi a la columna para enjuagar la fracción de CD14+ empujando el émbolo dentro de la columna. Las fracciones enjuagadas se recolectan en un Falcon nuevo de 50 ml y el volumen se ajusta a 30 ml usando amortiguador de Miltenyi, y las células se centrifugan durante 10 min a 300 × g. El sedimento celular obtenido se vuelve a suspender en 10

ml de RPMI sin FBS, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100,000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos en medio RPMI 1640 suplementado con 10% FBS, 1% P/S.

Se prepara una placa de dilución del compuesto en 100% DMSO por dilución de 3 veces de 10 mM de solución madre. Se prepara una placa de dilución de intermediario (concentración final 10x) diluyendo la placa de dilución del compuesto 50 veces en medio RPMI.

Se agregan 10 µl del compuesto a una concentración final de 10x a las células y se incuba durante 1 hora a 37°C antes de la adición del desencadenante. No se adicionan condiciones de desencadenamiento con iguales concentraciones finales de DMSO de 0.2% DMSO. Se agregan 10 µl de 10 x solución de LPS (conc. final 200 ng/ml) a todos los pocillos excepto los 'pocillos sin desencadenante', donde se agregan 10 µl de medio. El sobrenadante se recolecta luego de 4 h del desencadenamiento con LPS.

3.2.2.2.3. *TNFα ELISA*

Una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos se recubre con 40 µl de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, Cat. #551220), con lo que se alcanza una concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS y se almacena hasta el día siguiente a 4°C.

La placa luego se lava una vez con PBST (PBS + 0.05% Tween20) y una vez con PBS seguido por la adición de 100 µl de

amortiguador de bloqueo (1% albúmina sérica bovina (BSA) –5% sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a RT. Luego de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se agregan 100 µl de amortiguador de bloqueo (1% BSA –5% sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a RT. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, tras lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final 0.25 µg/ml diluida en amortiguador de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a RT. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, donde después se agregan 35 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0.5 µg/ml diluida en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a RT durante al menos 45 minutos pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. A partir de allí, se agregan 50 µl de sustrato luminol a cada pocillo (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante), y se incuban durante 5 min a RT protegidas de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.2.2.4 *IL-10 ELISA*

Una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos se recubre con 40 µl de anticuerpo de captura (concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS) y se almacena hasta el día siguiente a 4°C. Al día siguiente, la placa se lava 3 veces con PBST (PBS + 0.05% Tween20) y una vez con PBS, seguido por la adición de

100 µl de amortiguador de bloqueo (1% BSA + 5% sacarosa) y las placas se sellan y se incuban durante al menos 4 h a RT. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se agregan 40 µl de estándar o muestra (se prepara una curva estándar de IL-10 usando una dilución en serie de 1/2 partiendo de 2000 pg/ml; las diluciones se hacen en amortiguador de dilución (PBS + 1% BSA)). Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, tras lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final de 0.143 µg/ml diluido en amortiguador de dilución) y las placas se incuban durante al menos 2 h a RT. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, tras lo cual se agregan 35 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0.5 µg/ml diluido en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a RT durante al menos 45 minutos pero no más de 1 h. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS. Luego, se agregan 50 µl de sustrato luminol a cada pocillo (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante), y se incuban durante 5 min a RT protegidas de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el Envision 2104.

3.2.2.3. Análisis de datos y resultados

3.2.2.3.1. Cálculo de la inhibición de TNFα

Para medir la inhibición de TNFα inducido por LPS, se calculan valores de porcentaje de inhibición (PIN) para todas las concentraciones evaluadas, en comparación con los

controles. Se usan muestras no estimuladas (sin desencadenante/vehículo (0.2% DMSO)) como control negativo (100% de inhibición). Como control positivo (0% de inhibición), se usan las muestras estimuladas (desencadenante/vehículo)).

$$PIN = \frac{(\text{RLUp} - \text{RLUcompuesto de prueba}}{\text{RLUP} - \text{RLUn}}\ x\ 100$$

En donde RLU = Unidades de Luz Quimioluminiscente Relativa (con sustracción de fondo) y los subíndices p y n se refieren al promedio de los controles positivos y negativos, respectivamente.

Los valores de PIN se grafican en forma de concentración–respuesta y los valores de EC50 se derivan usando el software GraphPad Prism, aplicando un ajuste de curva por regresión no lineal de 4 parámetros (sigmoidal). Dado que no se obtiene una meseta de fondo claro, el fondo de la curva se limita a igual a 0.

3.2.2.3.2.Cálculo de la inducción de IL-10

IL-10 inducido por LPS aumenta con la inhibición de SIK. Para cuantificar estos aumentos, se calculan las veces de cambio (FC) en comparación con 'LPS solamente' para cada concentración evaluada y se calcula la FC máxima (IL-10FCmáx):

$$\text{IL} - 10\ \text{FCmax} = \max\frac{(\text{compuesto de pruebaRLU})}{\text{Desencadenante RLU}}$$

Se reporta la mediana de FC máxima para los compuestos de ensayo en dos o más ensayos (mediana de IL-10FCmáx).

3.2.2.3.3. Resultados

Los datos obtenidos cuando se someten los compuestos ilustrativos de la invención se describen en la tabla a continuación.

Tabla X. Inhibición de TNFα e inducción de IL–10 en monocitos de compuestos ilustrativos de la invención

*	>5000 nM	+	≤1.5
**	>1000-5000 nM	++	>1.5-4.5
***	>100-1000 nM	+++	>4.5
****	0.1-100 nM	NA	no medido

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
19	***	+
27	***	+
28	***	NA
33	****	NA
35	***	++
39	***	++
62	**	NA
63	***	NA
64	***	NA
69	***	NA
70	***	NA

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
77	***	++
79	****	++
93	***	NA
95	***	NA
96	***	NA
106	***	NA
107	***	++
113	***	NA
116	***	++
117	***	++
121	**	NA

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
123	***	++
128	***	NA
129	***	++
130	***	++
133	***	++
136	***	++
137	***	+
138	***	NA
139	**	NA
140	***	NA
146	**	NA
150	***	+
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
167	**	NA
168	***	++
169	**	NA
170	**	++
171	**	++
172	***	+
173	***	++
174	***	++
175	**	++
176	***	++
177	***	+

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
178	***	NA
179	****	NA
181	**	+
182	***	+
183	**	+
185	***	NA
188	***	NA
189	***	+
190	**	+
191	**	+
192	***	NA
193	***	NA
195	***	+
200	***	+
205	***	++
206	***	++
207	***	+
208	****	+
211	***	++
212	***	NA
213	***	NA
216	***	+
218	****	++
219	****	+
221	***	NA
223	***	NA
224	***	++
225	***	+
227	***	+

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
228	***	+
229	***	NA
230	***	+
231	***	+
232	***	+
233	***	+
234	***	+
235	****	NA
236	***	+
237	***	+
238	***	+
240	***	++
241	***	+
242	****	+
243	***	+
245	***	+
248	***	NA
250	***	NA
251	***	NA
253	***	NA
254	***	+
255	***	NA
256	***	+
257	***	++
258	***	+
261	***	+
262	***	NA
265	***	NA
266	***	+

Comp. Nro.	TNFα EC_{50} (nM)	Mediana de IL–10 FCmáx
267	****	NA
268	***	NA
269	***	++
272	***	NA
273	***	NA
275	***	++

Ejemplo 4. Ensayos *in vivo*

4.1 Enfermedad intestinal inflamatoria: modelo DSS (ratones)

El modelo de enfermedad intestinal inflamatoria crónica (IBD) inducida por la administración de dextrano sulfato sódico (DSS) a ratones es un modelo adecuadamente validado de la enfermedad (Wirtz *et al.* 2007; Sina *et al.* 2009).

Para inducir una colitis crónica, se administra agua potable con dextrano sulfato sódico (DSS) al 4% a ratones hembra de la cepa BALB/c durante 4 días, y luego agua potable común durante 3 días. Este ciclo se repite hasta el sacrificio, el día 12 o 18. Los animales se dividen en varios grupos:

a. agua potable; solo vehículo, n=10),

b. enfermos (DSS; solo vehículo, n=10),

c. sulfasalazina usada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día, *p.o.*, n=10) y

d. el componente probado (DSS; p. ej., 1, 3, 10, 30 mg/kg/día, *p.o.*, n=10).

Los parámetros clínicos se miden cada dos días. El índice de actividad de la enfermedad (DAI, por sus siglas en inglés) es una medida compuesta que combina los puntajes individuales de pérdida de peso, consistencia de las heces y presencia de sangre en las heces. Los ratones son sacrificados según el protocolo presentado por Sina *et al.* (2009) (Sina *et*

al. 2009). Al momento del sacrificio, se extrae el colon completo y se lo enjuaga con PBS estéril. Se diseccionan segmentos del colon distal para su análisis histológico, expresión génica y medición de nivel de proteínas.

4.2. Modelo CIA

4.2.1. Materiales

El adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés) fueron provistos por Difco. El colágeno bovino tipo II (CII), el lipopolisacárido (LPS), y Enbrel® (etanercept) fueron provistos por Chondrex (L'Isle d'Abeau, Francia); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, Francia) y Wyeth (jeringa inyectable de 25 mg, Francia), respectivamente. Todos los demás reactivos utilizados fueron de grado reactivo, y todos los disolventes fueron de grado analítico.

4.2.2. Animales

Los ratones de la cepa DBA1/J (machos, 7–8 semanas de vida) fueron provistos por Charles River Laboratories (Écully, Francia). Se mantuvo a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantuvo una temperatura de 22°C, y se proporcionó alimento y agua *ad libitum*.

4.2.3. Artritis inducida por colágeno (CIA)

Un día antes del experimento, se prepara solución CII (2 mg/ml) con 0.05 M AcOH y se la almacena a 4°C. Momentos antes de la inmunización, se mezclan volúmenes idénticos de

adyuvante (IFA) y CII mediante un homogeneizador colocado en un frasco de vidrio, pre-enfriado en un baño de agua helada. Si no se forma una emulsión, es posible que se requiera adyuvante adicional y una homogeneización prolongada. Se inyectaron 0.2 ml de la emulsión, por vía intradérmica, en la base de la cola de cada ratón el día 1; y una segunda inyección intradérmica de refuerzo (solución CII a 2 mg/ml en CFA 0.1 ml salina) se aplicó el día 9. Este método de inmunización fue modificado con respecto a los métodos publicados (Jou *et al.* 2005; Sims *et al.* 2004).

4.2.4. Diseño del estudio

Los efectos terapéuticos del estudio se prueban en el modelo CIA en ratones. Los ratones se dividieron en grupos iguales de manera aleatoria, y cada grupo incluyó 10 ratones. Todos los animales fueron inmunizados el día 1, y se les aplicó un refuerzo el día 21. El grupo de control negativo fue tratado con vehículo (MC 0.5%); y el grupo de control positivo, con Enbrel® (10 mg/kg, 3 veces por semana, subcutáneo). Generalmente se testeaba un compuesto de interés en 3 dosis *per os* (p.o.). El día 32, se realizó una distribución aleatoria entre grupos con respecto a la clasificación clínica, y los animales recibieron tratamiento terapéutico relativo a su grupo hasta el día 47. El peso corporal y la clasificación clínica se registraron dos veces a la semana como mínimo.

4.2.5. Evaluación clínica de la artritis

La artritis se clasifica según el método de Khachigian 2006, Lin et al 2007 y Nishida *et al.* 2004 (Khachigian 2006; Lin *et al.* 2007; Nishida *et al.* 2004). Se asigna la siguiente clasificación de artritis a la hinchazón en cada una de las cuatro patas: 0 –asintomática; 1 –leve, pero enrojecimiento definido e hinchazón de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón aparentes limitados a ciertos dedos, independientemente de la cantidad de dedos afectados; 2 –enrojecimiento e hinchazón moderados de dos o más tipos de articulaciones; 3 – enrojecimiento e hinchazón severos en toda la pata, incluso los dedos; 4 – inflamación máxima de la extremidad, que incluye múltiples articulaciones (clasificación 16 de artritis clínica acumulativa máxima por animal) (Nishida *et al.* 2004).

4.2.5.1. Cambio en el peso corporal (%) después del inicio de la artritis

[0642] Desde el punto de vista clínico, el peso corporal está asociado con la artritis (Argilés & López-Soriano 1998; Rall & Roubenoff 2004; Shelton *et al.* 2005; Walsmith *et al.* 2004). Por lo tanto, los cambios en el peso corporal después del inicio de la artritis pueden usarse como criterio de valoración no específico para evaluar el efecto de las terapias en el modelo en ratones. El cambio en el peso corporal después del inicio de la artritis puede calcularse de la siguiente

manera:

$$\frac{\text{Peso Corporal}_{(\text{semana 6})} - \text{Peso Corporal}_{(\text{semana 5})}}{\text{Peso Corporal}_{(\text{Semana 5})}} \times = 100\%$$

Ratones:

4.2.5.2. Radiología

Se tomaron radiografías de las patas traseras de cada animal. Se asignó un número aleatorio enmascarado a cada radiografía, y se asignaron dos clasificadores independientes, mediante el sistema de clasificación de Larsen, para determinar la gravedad de la erosión ósea de la siguiente manera: 0 – normal, con contornos óseos intactos y espacio articular normal; 1 –anomalía leve, con uno o dos huesos metatarsianos externos que muestran una ligera erosión ósea; 2 –anomalía precoz definida, con tres a cinco hueso metatarsianos externos que muestran erosión ósea; 3 –anomalía destructiva intermedia, con todos los huesos metatarsianos externos, así como uno o dos huesos metatarsianos internos que muestran erosiones óseas definidas; 4 –anomalía destructiva severa, con todos los huesos metatarsianos que muestran una erosión ósea definida y, al menos, una de las articulaciones metatarsianas internas completamente erosionadas y algunos contornos articulares óseos parcialmente conservados; 5 – anomalía mutilante, sin presencia de contornos óseos. Este sistema de clasificación es una modificación con respecto a lo establecido por Salvemini *et al.*, 2001; Bush *et al.*, 2002; Sims *et al.*, 2004; Jou *et al.*,

2005 (Bush *et al.* 2002; Jou *et al.* 2005; Salvemini *et al.* 2001; Sims *et al.* 2004).

4.2.5.3. Estado estacionario (PK –farmacocinética)

El día 7, se recolectaron muestras de sangre en el seno retro-orbital y se usó heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos temporales: predosis, 1, 3 y 6 horas. Se centrifugó sangre entera, y las muestras de plasma obtenidas se almacenaron a –20°C para su análisis posterior. Se determinaron las concentraciones de plasma de cada compuesto de prueba mediante un método LC–MS/MS, en el que el espectrómetro de masas se operó en modo electroaspersión positivo.

4.2.6 Resultados

Cuando fueron sometidos a este protocolo, **Comp. 174** dosificado a 60 mg/kg p.o. b.i.d., **Comp. 261** dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d., y **Comp. 219** dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d. mostraron una disminución estadísticamente significativa de la clasificación clínica, en comparación con el grupo tratado con el vehículo.

4.3. Modelo murino de hiperplasia epidérmica psoriásica inducida por aplicaciones tópicas de imiquimod, agonista de TLR7/8.

4.3.2. Materiales

Imiquimod en crema al 5% de Aldara® provisto por MEDA.

Anticuerpo anti-ratón purificado IL 12/IL 23 p40 (C17.8) (Cat. No. 16 7123 85) provisto por eBioscience (Francfort, Alemania).

4.3.2. Animales

Ratones de la cepa Balb/cJ (hembras, peso corporal 18-20 g) provistos por Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se mantiene a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantiene la temperatura en 22 ± 2°C y se proporciona alimento y agua *ad libitum*.

4.3.3. Diseño del Estudio

El diseño del estudio se adaptó de Van der Fits L. *et al.* (van der Fits *et al.* 2009).

El primer día, se rasuró el área alrededor de las orejas de los ratones, previa aplicación de una dosis suave de anestesia.

Se aplican 30 mg de imiquimod en crema disponible en el mercado (crema al 5% de Aldara®) en las caras internas y externas de cada oreja durante 4 días consecutivos, lo que corresponde a una dosis diaria de 1.5 mg del componente activo. Los animales de control recibieron la misma cantidad de vaselina.

Desde el día 1 hasta el día 5, se aplicó una dosis del compuesto de prueba a los animales, 10 o 30 mg/kg, p.o., b.i.d. en metilcelulosa al 0.5% antes de la aplicación de imiquimod (el día 5, se les aplicó la dosis una sola vez, 2

horas antes de la eutanasia).

En un grupo de referencia positivo, los animales reciben dos inyecciones intraperitoneales del anticuerpo anti-ratón IL-12/IL-23 p40, 10 mg/kg, el día 1 y 3 días antes del día 1.

4.3.4. Evaluación de la enfermedad

El grosor de ambas orejas se mide diariamente con un calibrador de espesores (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547 321). Se evalúa el peso corporal al comenzar al experimento y al momento del sacrificio. El día 5, 2 horas después de la última dosis, los ratones son sacrificados. Se cortan los pabellones auriculares y se retira el cartílago. Los pabellones auriculares se pesan y luego se sumergen en un frasco que contiene 1 ml de solución RNA*later*® para evaluar la expresión génica.

Los resultados se expresan como el error estándar de la media (SEM) ±, y el análisis estadístico se realiza usando un ANOVA unidireccional y luego una prueba post-hoc de Dunnett contrastando con el grupo del vehículo imiquimod.

4.3.5. Análisis de la expresión génica

Se retiran las orejas de la solución RNA*later*® y se colocan en Trizol® después de la dehiscencia con cuentas de cerámica de 1.4 mm en un dispositivo Precellys®. El ARN total se purifica usando el kit NucleoSpin® para extracción de ARN. Se prepara ADNc y se realiza una PCR cuantitativa con

imprimadores específicos de genes provistos por Qiagen, mediante tecnología ecológica SYBR Green en un sistema PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen se calculan en relación con el nivel de expresión del gen constitutivo ciclofilina A. Los datos se expresan como el ±SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística utilizada en el análisis de la varianza ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett contrastando con el grupo del vehículo imiquimod.

4.4. Modelo murino de hiperplasia epidérmica psoriásica inducida por inyecciones intradérmicas de IL-23

4.4.1. Materiales

Recombinante IL-23 de roedores, sin portador (Cat. No. 14-8231) provisto por e-Bioscience (Francfort, Alemania).

4.4.2. Animales

Ratones de la cepa Balb/c (hembras, peso corporal 18-20 g) provistos por Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se mantuvo a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantuvo la temperatura en 22°C, y se proporcionó alimento y agua *ad libitum*.

4.4.3. Diseño del estudio

El diseño del estudio se adaptó de Rizzo HL. *et al.* (Rizzo *et al.* 2011).

El primer día (D1), se rasuró el área alrededor de las dos orejas de los ratones. Durante 4 días consecutivos (D1

a D4), se les aplicó una dosis intradérmica diaria de recombinante IL-23 de roedores (1 µg/20 µl en PBS/0.1% BSA) en el pabellón auricular derecho y 20 µl de PBS/0.1% BSA en el pabellón auricular izquierdo, previa aplicación de anestesia.

Desde el D1 hasta el D5, se les aplicó una dosis del compuesto de prueba o del vehículo, 1 hora antes de la inyección de IL-23.

4.4.4. Evaluación de la enfermedad

El grosor de ambas orejas se midió diariamente con un calibrador automático. El peso corporal se evaluó al comenzar el experimento y al momento del sacrificio. El quinto día, 2 horas después de aplicar la dosis, los ratones fueron sacrificados. Se cortaron los pabellones auriculares y se retiró el cartílago. Los pabellones auriculares se colocaron en un frasco que contenía 1 ml de solución RNA*later*®.

En el D4, también se recolectaron muestras de sangre del seno retro-orbital para la caracterización farmacocinética antes de la aplicación de la dosis (T0) y 1 hora, 3 horas y 6 horas después de la aplicación de la dosis.

Había 8 ratones por grupo. Los resultados se expresaron como el ±SEM y el análisis estadístico se realizó usando el ANOVA unidireccional y luego la prueba post-hoc de Dunnett, contrastando con los grupos del vehículo IL-23.

4.4.5. Análisis de la expresión génica

Las mitades de las orejas se retiraron de la solución

RNA*later*® y se colocaron en Trizol® después de la dehiscencia con cuentas de cerámica de 1.4 mm en un dispositivo Precellys®. Luego se purificó el ARN total usando un kit NucleoSpin® para extracción de ARN. Se preparó ADNc y se realizó un PCR cuantitativa con imprimadores específicos de genes provistos por Qiagen y aplicando tecnología ecológica SYBR en un sistema PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen se calcularon en relación con el nivel de expresión génica del gen constitutivo ciclofilina A. Los datos se expresaron como el ±SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística usada fue el análisis de la varianza ANOVA y luego la prueba post-hoc de Dunnett, contrastando con el grupo del vehículo IL-23.

4.4.6 Resultados

Cuando se someten a este protocolo, **Comp. 174** dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d., **Comp. 19** dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d. y **Comp. 117** dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d. mostraron una disminución estadísticamente significativa del grosor de las orejas, al compararlas con el grupo tratado con el vehículo IL-23.

4.5. Modelo murino de lupus eritematoso sistémico inducido por aplicaciones epicutáneas de imiquimod

4.5.1. Materiales

Imiquimod en crema al 5% de Aldara® provista por MEDA.

Kits ELISA para detección de anticuerpos anti-ADN bicatenarios de roedores provistos por Alpha Diagnostic International (Cat. No. 5120). Kits ELISA para detección de albúmina en orina provistos por Abcam (Cat. No. ab108792). Kits de ensayo de creatinina en orina provistos por Abnova (Cat. No. KA4344).

4.5.2. Animales

Ratones de la cepa BALB/cJ (hembras, peso corporal 18-20 g) provistos por Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se mantienen los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. La temperatura se mantiene en 22 ± 2°C, y se proporciona alimento y agua *ad libitum*.

4.5.3. Diseño del estudio

El diseño del estudio se adaptó de Yokogawa M. *et al.* (Yokogawa *et al.* 2014).

El primer día (D1), se rasura el área alrededor de las orejas derechos de los roedores.

Los ratones reciben una aplicación epicutánea de 1.25 mg de imiquimod 3 veces por semana sobre el pabellón auricular derecho durante 12 semanas consecutivas (D1 a D86). El grupo de control recibe la misma cantidad de vaselina.

Desde el D1 hasta el D86, se les aplica una dosis del compuesto de prueba (30 mg/kg, p.o., q.d. en metilcelulosa al 0.5%) o del vehículo (10 ml/kg).

4.5.4. Evaluación de la enfermedad

El grosor de las orejas se mide una vez por semana con un calibrador automático (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547-321).

El peso corporal se evalúa al iniciar el experimento y una vez por semana hasta el momento del sacrificio. Al realizar la necropsia, también se calcula el peso del bazo. Los ratones son sacrificados 2 horas después de aplicar la última dosis.

En diferentes momentos (p. ej., los días D28, D56 y D84), se coloca a cada animal en una jaula metabólica para realizar el análisis de orina y evaluar la proteinuria (relación albúmina-creatinina).

Se recolectan los sueros en diferentes momentos (p. ej., D28, D56 y D86) para evaluar los niveles IgG del anti-ADN bicatenario.

En el D13, también se recolectan muestras de sangre del seno retro-orbital para la caracterización farmacocinética antes de la aplicación de la dosis (T0) y 1 hora, 3 horas y 6 horas después de la aplicación de la dosis.

Hay 8-19 ratones por grupo. Los resultados se expresan como el ±SEM, y el análisis estadístico se realiza usando el ANOVA unidireccional y luego la prueba post-hoc de Dunnett, contrastando con los grupos del vehículo imiquimod.

4.5.5. Cuantificación de los niveles de componente en el plasma

Las concentraciones de plasma de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método LC–MS/MS, en el que el espectrómetro de masas se opera en modo electroaspersión positive o negativo.

4.5.5.1. *Histopatología*

En cada glomérulo, hay 4 lecturas distintas que incluyen proliferación mesangial, proliferación endocapilar, expansión de la matriz mesangial y esclerosis segmental, y tales lecturas se clasifican en una escala de 0 a 2 y luego se suman. Se clasifican alrededor de 50 glomérulos por cada riñón, luego se promedian y se asigna una clasificación de lesión glomerular (Yokogawa *et al.* 2014). Los datos se expresan como el ±SEM, el análisis estadístico se realiza usando la prueba de Kruskal–Wallis, y luego se realiza la prueba post–hoc de Dunn contrastando con el grupo del vehículo imiquimod.

4.5.5.2 Cuantificaciones celulares

Para cada tipo de célula, el análisis inmunohistoquímico se realiza usando el análisis de imágenes (CaloPix software, TRIBVN Healthcare) en toda la sección de tejido con una amplificación de ×20. Los datos se expresan como el ±SEM, el análisis estadístico se realiza mediante el ANOVA unidireccional, y luego se realiza la prueba post–hoc de Dunnett, contrastando con el grupo del vehículo imiquimod.

4.5.5.3. Análisis de la expresión génica

Al momento del sacrificio, se coloca la segunda parte del riñón izquierdo en tubos que contienen cuentas de cerámica de 1.4 mm y se realiza la dehiscencia en amortiguador de lisis DTT RLT al 1% (Qiagen, Cat. No. 79216) con un homogeneizador Precellys® de Bertin Instruments. Luego se purifica el ARN total con un sistema QIAcube, usando un kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, Cat. No. 74171). Se prepara ADNc y se realiza la PCR cuantitativa con imprimadores específicos de genes provistos por Qiagen, usando la tecnología ecológica SYBR Green en un sistema PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = CD3, CD68, CD20, OAS1, Mx1, IFIT1, CXCL11 y Usp18) se calculan en relación con los niveles de expresión de los genes constitutivos ciclofilina, GAPDH y β-actina.

Al momento del sacrificio, se coloca una tercera parte del bazo en tubos que contienen cuentas de cerámica de 1.4 mm y se realiza la dehiscencia en Trizol® con un homogeneizador Precellys® de Bertin Instruments. Se extrae el ARN mediante un proceso con fenol/cloroformo y luego se purifica con un sistema QIAcube, usando el kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, Cat. No. 74171). Se prepara ADNc y se realiza la PCR cuantitativa con imprimadores específicos de genes provistos por Qiagen, aplicando tecnología ecológica SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied

Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés se calculan en relación con los niveles de expresión de los genes constitutivos ciclofilina, GAPDH y β-actina.

4.6. Modelo de lupus eritematoso sistémico en ratones de la cepa NZB/WF1/J

El propósito de este estudio es evaluar la actividad de los componentes de prueba de la invención en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE). El modelo NZB/W F1 es el primer modelo murino descrito para la nefritis lúpica, que está conformada por el híbrido F1 entre los ratones negro de Nueva Zelanda y blanco de Nueva Zelanda (NZB/W). Estos pueden desarrollar linfadenopatía, esplenomegalia y un nivel elevado de anticuerpos antinucleares (ANA, por sus siglas en inglés) de suero. En particular, desarrollan lesiones renales que son notablemente similares a la patología descrita en el lupus humano (Tejon *et al.* 2019; Zampeli *et al.* 2017).

4.6.1. Materiales

Los componentes de prueba se almacenan como materia desecada en la oscuridad y formulada semanalmente como suspensiones mediante agitación magnética en la solución vehículo (metilcelulosa acuosa al 5%). Las suspensiones obtenidas se mantienen bajo agitación magnética, protegidas de la luz.

Se prepara dexametasona (DEX; VetOne, Cat. No. 501012) en carboximetilcelulosa al 1% para administración por

vía oral (PO) a 10 ml/kg.

4.6.2. Animales

Ratones de las cepas NZBW/F1/J (hembras, 20 semanas de edad) y NZW (hembras, 8 semanas) provistos por el laboratorio Jackson (EE. UU.). Los animales tienen 28 semanas de edad al momento del primer tratamiento.

4.6.3. Diseño del estudio

A las 27 semanas de edad (estudio día 0), los ratones que están desarrollando la enfermedad se seleccionan de manera aleatoria por peso corporal dentro de cada grupo.

El tratamiento se inicia después de la selección aleatoria, cuando los animales tienen 28 semanas, y continúa hasta que son sacrificados, a las 39 semanas de edad.

Los animales son observados diariamente para detectar signos clínicos y de morbimortalidad significativos.

La actividad de los componentes de prueba de la invención se evalúa sobre la base del peso, los niveles de proteinuria, el peso de los tejidos al momento de la necropsia (riñón, bazo y nódulos linfáticos); los anticuerpos del anti-ADN bicatenario, inmunoglobulinas (Igs), citocina/quimiocina y niveles de expresión génica; y los análisis histopatológico e inmunohistoquímico.

El estudio se realiza en los siguientes grupos (15 ratones/grupo):

Grupo (n=15)	Tratamiento	Nivel de dosis (mg/kg)	Ruta de la dosis	Régimen	Vol. dosis (ml/kg)[3]	Conc. dosis (mg/ml)
1	Control vehículo grupo enfermo	N/A	PO	BID*	5	N/A
2	Control vehículo grupo no enfermo	N/A	PO	BID*	5	N/A
3	Control positivo DEX	1	PO	QD*	10	0.1
4	Compuesto de prueba	10	PO	BID*	5	2.0

*La dosificación BID se aplicará a intervalos de 10–12 horas aproximadamente –La dosificación QD se aplicará a intervalos de 24 horas aproximadamente.

Las dosis de compuesto de prueba a administrar se calculan diariamente en mg/kg, sobre la base del último peso corporal del animal.

4.6.4. Criterios de valoración

Se registra la clasificación de proteinuria de todos los animales una vez por semana, desde la semana 28 hasta la semana 39, a partir de muestras de orina fresca, mediante tiras reactivas colorimétricas Albustix® (Siemens, Cat. No. 2872A).

La clasificación se obtiene comparando el color con la escala de codificación dentro de un lapso de 1 a 2 minutos a partir de la toma de la muestra, considerando los siguientes criterios de valoración:

0 = nulo

1 = 1 a 30 mg/dL

2 = 31 a 99 mg/dL

3 = 100 a 299 mg/dL

4 = 300 a 1999 mg/dL

5 = > 2000 mg/dL

Se registra el peso corporal de todos los animales una vez por semana, desde la semana 28 hasta la semana 39.

Se recolecta sangre, previa sedación, las semanas 27, 33 y 38 para determinar los anticuerpos del ADN bicatenario e inmunoglobinas (Igs).

Se recolecta sangre para el análisis farmacocinético en el grupo de animales tratados con el compuesto de prueba, la semana 29 y en los siguientes momentos: predosis, 25 minutos, 1 hora, 3 horas y 6 horas después de la aplicación de la dosis.

Al momento del sacrificio, el bazo, los riñones y los nódulos linfáticos se pesan y se conservan anti-ANDds, Ab, Igs, citocina/quimiocina y los niveles de expresión génica; y para realizar los análisis histopatológico e inmunohistoquímico.

4.6.5. Análisis estadístico

Sobre la base de los datos sin procesar de cada animal, se determinan las medias de cada grupo y se calcula el cambio porcentual a partir de los controles de la enfermedad. Los grupos en tratamiento se comparan con los controles de la

enfermedad mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA unidireccional), con un análisis post-hoc de Dunnett para los datos medidos (paramétricos) o con una prueba Kruskal-Wallis con un análisis post-hoc de Dunn para los datos clasificados (no paramétricos).

Los datos se informan de la siguiente manera: 1) todos los animales, incluso los que murieron durante el proceso, y 2) solo los animales que sobrevivieron a la finalización del estudio (animales sobrevivientes). El análisis estadístico se realiza mediante el software Prism 6.0d (GraphPad).

La significancia de todas las pruebas se establece en $p < 0.05$, y los valores p se redondean hasta la ubicación del tercer decimal. La inhibición porcentual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$porcentaje\ de\ cambio = \frac{\text{media [tratada]} - \text{media [control enfermedad]}}{0 - \text{media [control de enfermedad]}} * 100$$

4.7 Modelo murino de artritis psoriásica inducida por sobreexpresión de IL-23

4.7.1. Materiales

Vector de expresión episomal (EEV) mejorado para ratón IL-23 provisto por System Biosciences (Cat. No. EEV651A-1). Kits ELISA Quantikine para ratón IL-23 provistos por R&D Systems (Cat. No. M2300). ProSense® 680 y OsteoSense® 750EX

provistos por PerkinElmer (Cat. No. NEV10003 y NEV10053EX). RNA*later*® provisto por Ambion (Cat. No. AM7021). Imalgene® 1000 (Merial) y Rompun® 2% (Bayer) provistos por Centravet (Cat. No. IMA004-6827812 y ROM001-6835444).

4.7.2. Animales

Ratones B10.RIII (machos, 8 semanas de edad) provistos por Charles River (Écully, Francia). Se mantuvo a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantuvo la temperatura en 22 ± 2°C, y se proporcionó alimento y agua *ad libitum*.

4.7.3. Diseño del estudio

El diseño del estudio se adaptó de Sherlock JP. *et al.* (Sherlock *et al.* 2012).

El primer día (D1), los ratones fueron sometidos a una inyección hidrodinámica de Ringer o EEV IL-23 en Ringer en la vena de la cola.

A partir del D5, dos veces por semana, se clasificaron los animales según los síntomas clínicos hasta finalizar el experimento.

En el D5, se recolectó sangre mediante punción en la vena submandibular para evaluar la concentración de IL-23 en el suero.

En el D9, se colocó la sonda ProSense® 680 a los ratones de todos los grupos (0.8 nmol/10 g, i.p.). En el D10, se los anestesió. Luego se midió la infiltración granulocítica

mediante imágenes moleculares *in vivo* (sistema de generación de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme).

En el D11, se realizó la selección aleatoria según la clasificación y las imágenes moleculares obtenidas mediante ProSense® 680.

A partir del D12, los animales recibieron una dosis del compuesto de prueba o del vehículo.

En el D19, se hizo un muestreo de sangre en las horas 0, 1, 3 y 6 después de la última aplicación de la dosis. Se separó plasma y se lo mantuvo a 20°C hasta el bioanálisis.

En el D36, los animales de todos los grupos fueron sacrificados 2 horas después de la última administración del compuesto de prueba.

El total de sangre se recolectó en un tubo de suero sanguíneo y se mezcló invirtiéndolo suavemente entre 8 y 10 veces. Después de la coagulación, las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 1800 × g. Luego del centrifugado, el suero se almacenó a −80°C.

4.7.4. Evaluación de la enfermedad

El peso corporal se evaluó al iniciar el estudio, y luego dos veces por semana y al momento del sacrificio.

Los signos clínicos de inflamación se clasificaron dos veces por semana: 0 si la pata se veía normal; 1 si había hinchazón en un dedo; 2 si había hinchazón en dos o más dedos; 3 si toda la pata estaba hinchada. Se sumaron las

clasificaciones de todas las extremidades para obtener una clasificación global.

En el D32, se les colocó una sonda ProSense® 680 (0.8 nmol/10 g, i.p.) y una sonda OsteoSense® 750EX (0.8 nmol/10 g, i.p.) a los ratones de todos los grupos. En el D33, los animales fueron anestesiados, y se midieron la infiltración granulocítica y la remodelación ósea mediante imágenes moleculares *in vivo* (sistema de generación de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme).

Había 10 ratones por grupo. Los resultados están expresados como el ±SEM, y el análisis estadístico se realizó mediante el ANOVA unidireccional, luego la prueba post-hoc de Dunnett contrastando con el grupo enfermo tratado con vehículo para la clasificación y el análisis por imágenes, y contrastando con el grupo simulado tratado con vehículo para determinar el peso corporal.

4.7.5. Resultados

Al someterlos a este protocolo, **Comp. 19** dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d., **Comp. 219** dosificado a 3 mg/kg p.o. b.i.d., **Comp. 261** dosificado a 50 mg/kg p.o. b.i.d., y **Comp. 174** dosificado a 30 mg/kg p.o. b.i.d. mostraron una disminución estadísticamente significativa de la clasificación clínica en comparación con el grupo enfermo tratado con el vehículo.

4.8. Modelo murino de artritis inducida con anticuerpos de colágeno (CAIA, por sus siglas en inglés)

4.8. Materiales

Cóctel de anticuerpos ArthritoMab™ para inducir artritis y lipopolisacáridos (LPS) de *Escherichia Coli* serotipo O55:B5 provistos por MD Biosciences (Oakdale, Minesota, EE. UU., Cat. No. CIA-MAB-50); PBS 1X (GIBCO, Cat. No. 140190-086) provisto por ThermoFisher Scientific, y Enbrel® (etanercept) provisto por Chondrex (L'Isle d'Abeau, Francia, Cat. No. 3771910).

4.8.2. Animales

Ratones hembra de la cepa BALBc, de cinco a siete semanas de edad, provistos por Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se mantiene a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantiene la temperatura en 22°C, y se proporciona alimento y agua *ad libitum*.

4.8.3. Diseño del estudio

Los efectos terapéuticos de los compuestos de la invención se prueban en el modelo CAIA en ratones (MD Biosciences 2008; Nandakumar *et al.* 2003). En el día 1 (D1), los animales se dividen de manera aleatoria en grupos idénticos de 10. Todos los ratones que incluyen el vehículo, excepto el grupo no tratado, están inmunizados con el cóctel ArthritoMabTM (100 mg/kg, i.v., 200 µl/ratón), y se inicia el tratamiento con el compuesto o con el vehículo. El peso corporal y la

clasificación clínica de cada ratón se evalúa diariamente, excepto el fin de semana, hasta finalizar el estudio. En el D4, todos los ratones, excepto el grupo no tratado, reciben una prueba de provocación de LPS (2.5 mg/kg, i.p.). En el D11, todos los ratones son sacrificados y se realiza un maestro de la sangre en tubos de suero. Después del centrifugado, el suero se recolecta y se congela a −80°C para su posterior análisis (*p. ej.*, niveles de citocina, expresión génica, niveles del compuesto). Para las lecturas histológicas, se recolectaron las patas traseras derecho e izquierda por separado y se colocaron en viales (25 ml mínimo) llenos con formaldehído amortiguado al 4% durante un mínimo de 24 horas y hasta un máximo de 4 días a temperatura ambiente (RT).

4.8.4. Evaluación clínica de la artritis

La artritis se clasifica según el método de Khachigian 2006; Lin et al 2007 y Nishida *et al.* 2004 (Khachigian 2006; Lin *et al.* 2007; Nishida *et al.* 2004). La hinchazón de cada una de la cuatro patas se clasifica según la siguiente escala de artritis:

Clasificación	**Definición**
0	Asintomática
1	Enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e

Clasificación	Definición
2	Enrojecimiento e hinchazón moderados de dos o más tipos de articulaciones.
3	Enrojecimiento e hinchazón severos de toda la pata, incluso los dedos.
4	Inflamación máxima de la extremidad, lo que incluye múltiples articulaciones.

La clasificación clínica final es la clasificación acumulada de las cuatro patas (clasificación máxima de artritis clínica acumulada 16 por animal) (Nishida *et al.* 2004). Se traza una curva de clasificación clínica acumulada para cada grupo, y se calcula el área debajo de la curva. Los resultados se expresan como el ±SEM, y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unidireccional, y luego la prueba post-hoc de Dunnett contrastando con los grupos tratados con el vehículo.

4.9. Modelo terapéutico murino de dermatitis atópica inducida por la aplicación tópica de MC903

4.9.1. Materiales

Metilcelulosa al 0.5% (Cat. No. AX021233) provista por VWR. MC903 (calcipotriol, Cat. No. 2700/50) provista por Tocris Bioscience (Bristol, Reino Unido). ProSense® 680 (Cat. No. NEV10003) provisto por PerkinElmer (Massachusetts, EE. UU.). RNA*later*® (Cat. No. AM7021) provisto por Ambion (California, EE. UU.).

4.9.2. Animales

Ratones de la cepa BALB/cN (hembras, 18–20 g de peso corporal) o ratones CD1/Swiss (hembras, 24–26 g de peso corporal) provistos por Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se mantiene a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se mantiene la temperatura a 22 ± 2°C, y se proporciona alimento y agua *ad libitum*.

4.9.3. Diseño del estudio

El diseño del estudio se adaptó de Li M. *et al.* (Li *et al.* 2006). El primer día (D1), los ratones son anestesiados y se les rasura el área alrededor de las dos orejas. A partir del D1, se aplican 20 µl EtOH o 2 nmol de MC903 (en 20 µl EtOH) externamente sobre cada oreja de los animales hasta los D9, D11 o D15 (excepto durante el fin de semana).

A partir del D5, los ratones reciben una dosis del compuesto de prueba (15 o 30 mg/kg, *p.o.*, *b.i.d.* en metilcelulosa al 0.5%), de dexametasona (5 mg/kg, *p.o.*, *q.d.* en metilcelulosa al 0.5%), o del vehículo hasta los D10, D12 o D16.

4.9.4. Cuantificación de los niveles del compuesto en el plasma

Las concentraciones de plasma de cada compuesto de prueba se determinan mediante el método LC–MS/MS, en el que el espectrómetro de masas se opera en modo electroaspersión positivo o negativo.

4.9.5. Determinación de parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante Phoenix® WinNonlin® (Pharsight®, EE. UU.).

4.9.6. Evaluación de la enfermedad

El grosor de cada oreja se mide inmediatamente antes de la primera aplicación de MC903 (valor de referencia), tres veces por semana y al momento del sacrificio, con un calibrador de espesores (Mitutoyo, Absolute Digimatic, Cat. No. 547-321).

El peso corporal se evalúa inmediatamente antes de la primera aplicación de EtOH (valor de referencia), tres veces por semana y al momento del sacrificio.

Los días D8, D10 o D11, se coloca la sonda ProSense® 680 (0.8 nmol/10 g, i.p.) a todos los animales del grupo. El día siguiente (D9, D11 o D12), se los anestesia. Luego se mide la infiltración granulocítica mediante imágenes moleculares *in vivo* (sistema de generación de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme, longitud de onda de excitación: 630 nm, longitud de onda de emisión: 700 nm, tiempo de adquisición: 5 segundos).

Los días D10, D12, o D16, 2 horas después de la última dosis, los ratones son sacrificados, la totalidad de la sangre se recolecta en tubos recubiertos con ácido etildiaminotetracético (EDTA) y el plasma se congela para mediciones posteriores (lo que incluye el compuesto circulante).

Se recolectan los pabellones auriculares. Una de las

orejas se separa en 2 mitades mediante un corte longitudinal. Una mitad se coloca en formaldehído amortiguador al 3.7% para su análisis histológico; la otra mitad se sumerge en RNA*later*® para evaluar su expresión génica.

Hay 8 ratones por grupo. Los resultados se expresan como el ±SEM y el análisis estadístico se realiza mediante un ANOVA unidireccional; luego se realiza una prueba post-hoc de Dunnett contrastando con los grupos tratados con MC903 y vehículo (los ratones tratados con MC903 solo recibieron una dosis de vehículo) para determinar el grosor de las orejas y el peso corporal; y contrastando con el grupo tratado con EtOH y vehículo (los ratones tratados con EtOH solo recibieron una dosis de vehículo) para determinar el peso corporal.

4.9.7. Histología

Después de sacrificar a los animales, se recolectaron las mitades de las orejas y se colocaron en formaldehído al 3.7% antes de su inclusión en parafina. Se realiza la inmunotinción de secciones de 4 µm de espesor mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-CD3. Se miden las áreas de las células inmunoteñidas a partir de una sección completa de cada ratón mediante análisis de imágenes (software CaloPix, TRIBVN Healthcare, Francia). Los datos se expresan como ±SEM, se realiza el análisis estadístico con un ANOVA unidireccional y luego se lleva a cabo una prueba post-hoc de Dunnett contrastando con el grupo tratado con MC903 y vehículo.

4.9.8. Análisis de expresión génica

Se retiran las orejas de la solución RNA*later*® y se colocan en Trizol® después de la dehiscencia con cuentas cerámicas de 1.4 mm, en un homogeneizador Precellys® de Bertin Instruments. Luego se extrae el ARN total usando un protocolo de fenol/cloroformo, purificado con un QIAcube y usando un kit RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, Cat. No. 74171). Se prepara ADNc y se realiza la PCR cuantitativa con imprimadores específicos de genes provistos por Qiagen y usando tecnología ecológica SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = IL4, IL5, IL13, TSLP, IL33, ST2, IL25, IL31, IFN□, IL6, IL10, LCN_2, S100A8 y S100A9) se calculan en relación con los niveles de expresión del gen constitutivo (HPRT, GAPDH y β-actina).

Todos los datos qPCR se expresan como el ±SEM de la cantidad relativa normalizada (NRQ) calculada de acuerdo con los siguientes pasos:

1-Calcular la media geométrica de la NRQ para cada grupo de animales.

$$\mathbf{NRQ_{muestra}}=\frac{2^{-\mathrm{CqGOI}}}{\mathbf{Media\ geométrica}(2^{-\mathrm{CqhPRT}},2^{\mathrm{Cq\beta-actina}})}$$

2. Calcular NRQ escalado comparado con el grupo de vehículo MC903

$$\mathbf{NRQ_{escalado}}=\frac{\mathbf{NRQ_{muestra}}}{\mathbf{Media\ geométrica}(\mathbf{NRQ_{muestras\ de\ grupo\ de\ vehículo\ MC903}}}$$

La prueba estadística utilizada en el análisis de varianza ANOVA, junto con la prueba post-hoc de Dunnett contrastando con el grupo tratado con EtOH y vehículo, o con el grupo tratado con MC903 y vehículo.

4.10. Choque endotóxico inducido por LPS en ratones

La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una rápida liberación del factor de necrosis tumoral soluble (TNFα) en el área periférica. Este modelo se usa para evaluar bloqueadores prospectivos de la liberación de TNFα *in vivo*. Materiales

4.10.1. Materiales

Lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia Coli* serotipo O111:B4 provisto por Sigma Aldrich (Cat. No. L2630).

4.10.2. Animales

Ratones de la cepa BALB/cAnNCrl (hembras, 18-20 g de peso corporal) provistos por Charles River (Calco, Italia). Se mantiene a los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. La temperatura se mantiene en 22 ± 2°C, y se proporciona alimento y agua *ad libitum*.

4.10.3. Diseño del estudio

Los animales reciben una sola dosis, por vía oral (p.o.) o subcutánea (sc), del compuesto de prueba en el vehículo apropiado.

En el tiempo máximo (Tmáx) del compuesto, se les inyecta a los animales 100 µg de LPS (en H_2O) por vía

intraperitoneal. Se incluye un grupo de control, que comprende la administración del vehículo sin la prueba de provocación con LPS.

Los ratones son sacrificados 90 minutos después de la prueba de provocación con LPS, y la sangre se recolecta en tubos heparinizados. Se obtiene plasma mediante15 minutos de centrifugado, 2000 × g a +4°C y congelado a −80°C antes del análisis de citocina.

4.10.40 Evaluación de la enfermedad

TNFα e IL-10 se cuantifican en plasma mediante kits de detección AlphaLISA obtenidos de PerkinElmer (Massachusetts, EE. UU.), Cat. #AL505C y AL502C, respectivamente.

Las estadísticas se realizan con el software Prism 5.03 (GraphPad).

Los compuestos activos se definen como aquellos que muestran una disminución estadísticamente significativa en TNFα con o sin una inducción estadísticamente significativa de IL-10.

4.11. Modelo de ablación de resistencia 1a a múltiples fármacos (MDRa1) (ratones)

4.11.1. Principio de ensayo

Los ratones deficientes en Abcb1a ***(MDRa1)*** desarrollan colitis espontánea que puede acelerarse por infección con *Helicobacter bilis*. Este modelo se utiliza para evaluar la

capacidad de un compuesto para tratar o prevenir la colitis (Maxwell *et al.* 2015).

4.11.2. Materiales

Se obtiene PBS estéril (Gibco, Cat. #20012027) de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.); el agar Brucella (Cat. #211086) se obtiene de Becton Dickinson (Nueva Jersey, EE. UU.); la base de caldo Brucella (Cat. #B3051–500g) se obtiene de Sigma Aldrich (Missouri, EE. UU.). La sangre de oveja desfibrinada (Cat. #SR0051) y Campygen (Cat. #CN0025) se obtienen de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.). *H. bilis* ATCC 51360 se obtiene de LGC Standards (Molsheim, Francia) y Combur testE (Cat. #11896857) se obtiene de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza).

4.11.3. Animales

Se obtienen ratones hembra MDR^{1a} (FVB.129P2–Abcb1atm1Bor N7) de siete a nueve semanas de edad de Taconic (Rensselaer, NY, EE. UU.) y se obtienen ratones hembra FVB de siete a nueve semanas de Janvier Labs (Le Genest–Saint–Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22°C, y se proporcionan alimentos y agua a voluntad.

4.11.4. Preparación del inóculo de H. bilis

El frasco congelado de *H. bilis* se descongela, se pone en caldo Brucella y se incuba en agar Brucella que contiene 5% de sangre de oveja desfibrinada en microaerofilia a 37°C

durante 4 a 5 días. En el D1, justo antes de la administración, una parte del cultivo de *H. bilis* se diluye en PBS para obtener 107 ufc/ratón y una segunda parte se pone en caldo Brucella fresco y se incuba como anteriormente durante 7 días. En el D8, justo antes de la administración, el cultivo de *H. bilis* se diluye en PBS para obtener 107 ufc/ratón.

4.11.5. Diseño del estudio

Después de un período de aclimatación de 10 días, se determina el índice de actividad de la enfermedad de cada ratón MDR^{1a} para constituir grupos homogéneos con respecto a la puntuación DAI entre grupos. A todos los ratones (10 ratones por grupo), excepto el grupo simulado (n = 10), se les administra por vía oral un inóculo de *H. bilis* (107 ufc/ratón) y el tratamiento comienza de acuerdo con el protocolo durante seis semanas. Siete días después del inicio del tratamiento, se realiza una segunda administración de *H. bilis*. Durante todo el período de tratamiento, el índice de actividad de la enfermedad se determina dos veces por semana. Seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrifican los ratones, se toman muestras de sangre y se recolecta el colon completo y se enjuaga con PBS estéril. Los colones recolectados se miden y pesan para determinar la relación peso / longitud del colon, y el análisis histológico, la expresión génica, la medición del nivel de proteína y/o el análisis de inmunofenotipificación FAC se realizan en las muestras. Los resultados se expresan

como media ± SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba *post-hoc* de Dunnett versus grupos de vehículo.

4.11.6. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI)

La puntuación DAI de cada ratón (suma de puntuaciones para pérdida de peso, consistencia de heces y sangrado rectal) se controla durante todo el período de tratamiento y se obtiene una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	Evolución del peso	Consistencia de las heces	Hemorragia rectal*
0 puntos	Sin pérdida de peso (vs. D1)	Heces bien moldeadas	
1 punto	1 a 5%	Heces semiblandas	
2 puntos	5 a 10%	Heces blandas que no se pegan al ano	
3 puntos	10 a 20%	Heces semilíquidas que no se pegan al	
4 puntos	> 20%	Heces líquidas que quedan pegadas al	

* Se deposita un pequeño pedazo de heces en un frasco que contiene 1 ml de D–PBS y se homogeneiza, se deposita en una tira de prueba (Combur TestE), aparece un color de acuerdo con la intensidad de la sangre en las heces, se da una puntuación de acuerdo con esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.12. Modelo de ratón con fibrosis inducida por radiación

4.12.1. Resumen del estudio

La neumonitis y la fibrosis pulmonar son las principales complicaciones inducidas por la radiación después

de la radioterapia torácica, que es uno de los principales tratamientos para el cáncer de pulmón y mama, linfomas y acondicionamiento de trasplantes hematopoyéticos. El objetivo de este modelo es evaluar el efecto de un compuesto de la invención en la fibrosis pulmonar inducida por radiación en ratones (Favaudon *et al.* 2014), en particular sobre la funcionalidad pulmonar (flexiVent®) y el marcador de fibrosis (Colágeno I).

4.12.2. Animales

Se mantienen ratones hembra C57BL/6J de 7 semanas (18–22 g) de Charles River (Écully, Francia), número de lote S1672) en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h a 22°C con acceso *ad libitum* al agua del grifo y a la comida.

4.12.3. Materiales

Los compuestos de prueba se disuelven / suspenden en un vehículo apropiado antes de usar y se mantienen libres de luz, bajo agitación a temperatura ambiente.

Una alícuota de la formulación (~200 µl) se congela a T0 (día de preparación) y todas las formulaciones se verifican (diariamente) para cualquier cambio de aspecto.

El volumen de dosis administrado es de 10 ml/kg y el volumen se adapta según la media del peso corporal (BW) del grupo de la siguiente manera: 200 µl si la media BW <22.5 g, 250 µl si la media BW ≥ 22.5 g; 300 µl si la media BW > 27.5 g.

4.12.4. Proceso experimental in vivo

El día 1 de la semana 1, los animales se exponen en el tórax a una dosis de irradiación de 17 Gray, bajo anestesia con isoflurano.

Al comienzo de la semana 18 después de la radiación (D1), los animales se asignan al azar a 6 grupos de estudio (15 sujetos por grupo): 1) simulación (vehículo: metilcelulosa (MC) 0.5%), 2) enfermos (vehículo: metilcelulosa (MC) 0.5%), 3) control positivo (nintedanib dosificado a 60 mg/kg en 0.1% NatrosolTM), y 4) compuesto de prueba en 3 grupos (60 mg/kg en 0.5% metilcelulosa (MC)), y dosificado p.o. b.i.d. hasta el D23 (semana 21).

El peso corporal se registra una vez por semana, y el D23, la medición de la función pulmonar bajo anestesia se realiza por flexiVent® (Devos *et al.* 2017) para todos los grupos (6 mediciones exitosas por grupo) antes del sacrificio.

Se recolectan los pulmones y se fijan en formaldehído al 4% durante 24 h antes de incrustarlos en parafina. Las secciones de 4 µm de grosor se inmunotiñen con anticuerpo anti-colágeno I (LSBio, 2401 Fourth Avenue Suite 900, Seattle WA 98121, USA, Cat# LS-343921). Las secciones se desparafinan y procesan mediante recuperación de antígeno térmico antes de la incubación durante una hora con el anticuerpo primario. El anticuerpo anti-colágeno I es detectado y amplificado por el kit ImmPress (Vector Laboratories, 3, Accent Park, Bakewell

Road, Orton Southgate, Peterborough, PE2 6XS, Reino Unido, Cat# MP-7401). Las secciones con inmunotinción se escanean (Nanozoomer, Hamamatsu) antes de la cuantificación por análisis de imagen (software CaloPix, TRIBVN Healthcare). Los datos se expresan como porcentaje de área de colágeno I por área de tejido pulmonar.

Se promedian los valores de todos los ratones del mismo grupo. Los datos se expresan como media ± sem y se comparan con un ANOVA unidireccional sobre datos log-transformados y la prueba *post-hoc* de Dunnett. Los niveles de significancia se definen como * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) o *** ($p < 0.001$) versus el grupo de control irradiado.

4.13. Fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones

4.13.1. Descripción general del estudio

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de un compuesto de prueba en tres dosis diferentes en un modelo de 14 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.13.2. Animales

Este estudio se lleva a cabo en ratones macho C527BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante al menos 5 días en un ambiente mantenido a 22°C, con una humedad relativa del 55%, con 15-20 cambios de aire por hora bajo ciclos de luz de 12 h. Se

proporciona alimento peletizado para ratones y agua a voluntad.

Al menos un día antes del comienzo del experimento, todos los animales se asignan aleatoriamente en grupos como se indica en la tabla a continuación.

Tabla XI. Grupos de estudio

Grupos	Propósito	n	Dosis	Cronograma de tratamiento, días	Vía	Vehículo
1 PBS+vehículo	control	15	–	D0–D14 (b.i.d.)	NA	NA
2 BLM+ vehículo	control	15	–	D0–D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
3 BLM+ pirfenidona	control	15	50 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p.o.	0.1% Natrosol™
4 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	1 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
5 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	3 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	10 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

7 BLM+ compuesto de ensayo satélite para PK	Activo	10	10 mg/kg	D0–D7 (b.i.d.)	p.o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

4.13.3 Materiales

El solvente para las soluciones de prueba se prepara añadiendo 0.5 g de hidroxietilcelulosa (NatrosolTM) a 500 ml de destilado acuoso (0.1%) bajo agitación continua sin calentar durante 5 h en un agitador magnético.

Para preparar una solución para el desafío intranasal (i.n.), se descongelan soluciones madre de 0.8 mg/ml de bleomicina (Cat. #BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.) y se diluyen en 330 µl de solución salina.

Antes de la administración i.n., los ratones son anestesiados i.p.

La formulación fresca de pirfenidona se prepara diariamente en formulaciones de NatrosolTM al 0.1% hasta una concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, se pesan los animales y la cantidad de pirfenidona administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales correspondientes a 10 ml/kg de peso corporal, dos veces al día p.o., con intervalos de 7.5 h entre dos administraciones.

Finalmente, las soluciones de compuesto de prueba se preparan disolviendo la cantidad adecuada de tal compuesto de prueba en PEG 400 (20% del volumen final) luego MC 0.5% (80%

del volumen final) para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0.3 mg/ml y 0.1 mg/ml, produciendo así el compuesto para una dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, los animales se pesan y la cantidad administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales.

El volumen de aplicación de las dosis de prueba corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de prueba se administran p.o. dos veces al día, con un intervalo de 7.5 h entre dos administraciones.

4.13.4. Estudio

Los animales se examinan clínicamente dos veces al día, y se registran los signos y parámetros clínicos. Los animales se pesan diariamente a partir del D0.

El día 14, 2 h después de la dosificación con vehículo, pirfenidona o compuesto de prueba, se sacrifican los ratones.

Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo superior derecho del pulmón se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela inmediatamente en nitrógeno líquido y se somete a un análisis de expresión génica.

Todos los pulmones restantes se colocan en frascos marcados que contienen formalina amortiguada al 10% para una evaluación histopatológica adicional.

4.14. Modelo terapéutico de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina de 21 días en ratones

El objetivo del estudio es probar la eficacia de un compuesto de prueba en tres dosis diferentes en un modelo de 21 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.14.1. Animales

Este estudio se lleva a cabo en ratones macho C57BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante al menos 5 días en un ambiente mantenido a 22°C, con una humedad relativa del 55%, con 15–20 cambios de aire por hora bajo ciclos de luz de 12 h. Se proporciona alimento peletizado para ratones y agua a voluntad.

Al menos un día antes del comienzo del experimento, todos los animales se asignan aleatoriamente en grupos como se indica en la tabla a continuación.

Tabla XII. Grupos de estudio

Grupos	Propósito	n	Dosis	Cronograma de tratamiento, días (frecuencia)	Vía	Vehículo
1 PBS+Vehículo	control	15 o 6	–	D7–D21 (b.i.d.)	NA	NA
2 BLM+Vehículo	control	15	–	D7–D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
3 BLM+ Nintedanib	control	15	60 mg/kg	D7–D21 (q.d. o b.i.d.)	p.o.	0.1% Natrosol™

Grupos	Propósito	n	Dosis	Cronograma de tratamiento, días (frecuencia)	Vía	Vehículo
4 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	1 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
5 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	3 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	Activo	15	10 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
7 BLM+ compuesto de ensayo satélite para	Activo	10	10 mg/kg	D7–D14 (b.i.d.)	p.o.	PEG400 o PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)

4.14.2 Materiales

El solvente para las soluciones de prueba se prepara añadiendo 0.5 g de hidroxietilcelulosa (NatrosolTM) a 500 ml de destilado acuoso (0.1%) bajo agitación continua sin calentar durante 5 h en un agitador magnético.

Para preparar una solución para el desafío intranasal (i.n.), se descongelan y diluyen en 330 µl de solución salina soluciones madre de bleomicina de 0.8 mg/ml (Cat. #BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.). Antes de la administración i.n., los ratones se anestesian i.p.

La formulación fresca de nintedanib se prepara diariamente en formulaciones de NatrosolTM al 0.1% hasta una

concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, se pesan los animales y la cantidad administrada de nintedanib se ajusta de acuerdo con los pesos individuales correspondientes a 10 ml/kg de peso corporal, una vez al día p.o.

Finalmente, las soluciones de compuesto de prueba se preparan disolviendo la cantidad adecuada de tal compuesto de prueba en PEG 400 o PEG 200 (20% del volumen final) luego MC 0.5% (80% del volumen final) para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0.3 mg/ml y 0.1 mg/ml, produciendo así el compuesto para una dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, los animales se pesan y la cantidad administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales.

El volumen de aplicación de las dosis de prueba corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de prueba se administran p.o. dos veces al día, con un intervalo de 7.5 h entre dos administraciones.

4.14.3.Estudio

Los animales se examinan clínicamente dos veces al día. La lista de signos y parámetros clínicos se indica en la tabla de criterios de valoración humanos. Los animales se pesan diariamente a partir del D0.

El día 21, 2 h después de la dosificación con vehículo, nintedanib o compuesto de prueba, se sacrifican los

ratones.

Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo superior derecho del pulmón se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela inmediatamente en nitrógeno líquido y se somete a un análisis de expresión génica.

Todos los pulmones restantes se colocan en frascos marcados que contienen formalina amortiguada al 10% para evaluación histopatológica adicional.

4.14.4. Análisis de muestras, procesamiento de datos y evaluación estadística

Los datos de peso corporal y los datos de peso pulmonar se procesan usando MS Excel. El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan utilizando el software GraphPad Prism. La prueba ANOVA de una vía o la prueba de Mann–Whitney se utilizan para los pesos pulmonares. Los ANOVA de dos vías se emplean para los cambios de peso corporal.

Las diferencias entre los grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Para la evaluación histopatológica, los pulmones enteros (excepto el pulmón superior derecho muestreado) se incrustan en parafina y se tiñen con tricromo de Mallory.

Los cambios histológicos pulmonares se evalúan utilizando la modificación de Matsuse de la puntuación de

Ashcroft (Ashcroft *et al.* 1988; Matsuse *et al.* 1999). El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan utilizando el software GraphPad Prism. Se emplea una prueba de Mann-Whitney.

Las diferencias entre grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p<0.05$.

Puntuación de Ashcroft	Definición
1	Pulmones normales (sin fibrosis)
2	Engrosamiento fibrósico mínimo de paredes alveolares o bronquiales (red de fibrillas finas de colágenos)
3	Engrosamiento fibrósico moderado de paredes sin un daño obvio de la arquitectura pulmonar
4	Fibrosis con daño de la estructura pulmonar (bandas fibrosas gruesas o masas fibrosas pequeñas, fibrillas de colágeno intraalveolares)
5	Área fibrosa grande con severa distorsión de la estructura pulmonar

4.15.5 Análisis de PK –Grupo 7

4.14.5.1. Protocolo

Los animales del grupo 7 (n = 10) se incluyen solo para el estudio de PK y no se someten a puntuación de signos clínicos.

Estos animales son inducidos con la enfermedad al comienzo del tratamiento el día 0 (D0) y se sacrifican secuencialmente el D7 a 1 h, 3 h, 6 h, 8 h, 24 h después de la primera administración del compuesto de prueba.

Se recolecta una muestra de sangre (50 µl) de la vena de la cola en tubos con anticoagulante de heparina de litio para cada punto temporal y se mantiene en hielo hasta la separación. Dentro de un máximo de 30 minutos después de la recolección, las muestras de sangre se centrifugan a 2000 × g durante 10 minutos a 4°C y las muestras de plasma resultantes se dividen en alícuotas en tubos de polipropileno (1 × 25 µl). Las muestras se almacenan congeladas a −20°C hasta el análisis.

El tejido pulmonar se recolecta en el sacrificio después del muestreo de sangre para cada animal, luego se pesa y se coloca en tubos de polipropileno antes de la congelación. Las muestras se almacenan congeladas a −80°C hasta el análisis.

4.14.5.2. Concentración plasmática y análisis farmacocinético

Las concentraciones plasmáticas y pulmonares se miden mediante LC–MS/MS. Las muestras se preparan para el análisis LC–MS/MS mediante precipitación de proteínas. Las concentraciones plasmáticas medidas por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se informan por debajo del límite de cuantificación (BLQ). Las concentraciones del compuesto de prueba en plasma se expresan en ng/ml. Se calculan las concentraciones plasmáticas medias. Para el cálculo medio, las concentraciones por debajo del LLOQ se establecen en cero. Por lo tanto, los valores medios pueden ser BLQ. La desviación estándar (SD), el error estándar de la media (SE) y el

coeficiente de variación (CV,%) se tabulan cuando al menos tres valores de concentración plasmática están por encima del LLOQ.

El análisis no compartimental de las concentraciones plasmáticas individuales se realiza utilizando Phoenix™ WinNonlin® 6.3 (Pharsight Corporation) para determinar al menos los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Concentración plasmática máxima, Cmáx (µg/ml) con el tiempo correspondiente, tmáx (h),
- El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo hasta la última concentración cuantificable AUC0–t o hasta 24 h AUC0–24h (µg.h/ml) (si el compuesto es cuantificable hasta 24h después de la dosis), y/o hasta el infinito AUC0–∞ (µg.h/ml) se calcula de acuerdo con la regla trapezoidal lineal arriba / logarítmica abajo. Se puede calcular el AUC parcial si se considera necesario. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se establecen en cero. No se calcula el AUC si hay menos de tres puntos temporales cuantificables. Se considera AUC0–∞ si% AUCextra <20%,
- La vida media de eliminación terminal aparente, t1/2 (h) solo se informa si se usan tres o más puntos temporales, excluyendo tmáx, para la regresión lineal, y si el R^2 ajustado es > 0.80.
- Dosis de AUC y Cmáx normalizadas.
- Se calculan los parámetros farmacocinéticos

medios. La desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV,%) se tabulan si hay al menos tres valores disponibles.

4.14.6. Resultados

Cuando se sometió a este protocolo, el **Comp. 219** dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d. en vehículo PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v) mostró una disminución estadísticamente significativa de la puntuación de Ashcroft en comparación con el grupo de vehículo (metaanálisis de dos corridas de estudio idénticas agrupadas).

4.15. Modelo de transferencia de células T (ratones)

4.15.1. Materiales

DynaMag (Cat. #12321D y 123203D) se obtiene de Life Technologies Invitrogen (California, EE. UU.); las células DynabeadsFlowComp Mouse CD4+CD25−treg (Cat. #11463D) se obtienen de Life Technologies Invitrogen (California, EE. UU.), el suero fetal bovino (GIBCO), Cat. #10270−106; RPMI (Gibco) Cat. #32404−014 y D−PBS 1X sin CaCl2 sin $MgCl_2$ (GIBCO), Cat. #14190−086 se obtienen de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.). Amortiguador de lisis de glóbulos rojos (RBC) 10 X, Cat. #BLE420301 obtenido de Ozyme (Montigny−le−Bretonneux, Francia). Colador celular (rejilla de 70 µm), Cat. #352350, obtenido de Corning (Nueva York, EE. UU.). Albúmina de suero bovino (BSA), Cat. #A9647−50g y EDTA, Cat. #EDS−100g obtenidas de Sigma Aldrich (Missouri, EE. UU.) y

Combur testE, Cat. #11896857, obtenida de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza).

4.15.2. Animales

Se obtuvieron ratones hembra BALBc/N de cinco a siete semanas y ratones hembra SCID de cinco a siete semanas de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22°C, se proporcionan alimentos y agua a voluntad.

4.15.3. Diseño del estudio

Los efectos terapéuticos de los compuestos se prueban en el modelo de transferencia de células T de ratón (Lindebo Holm *et al.* 2012). Después de un período de aclimatación de 7 días, se sacrifican ratones BALBc/N, se extraen los bazos, se homogenizan, se enjuagan con D-PBS y se centrifugan. Los sedimentos celulares se resuspenden en amortiguador de aislamiento de lisis de glóbulos rojos (D-PBS, EDTA, BSA, 1/1/1) y se centrifugan, luego se vuelven a suspender en amortiguador de aislamiento y se procesan siguiendo el protocolo del kit Dynabeads de células DynabeadsFlowComp Mouse CD4+CD25-treg. Las células obtenidas se resuspenden en RPMI y se inyectan 0.2 ml a ratones SCID mediante inyección intraperitoneal. Los ratones del grupo simulado reciben RPMI solo.

Catorce días después de la inyección celular, se

toman muestras de 100 µl de sangre de cada ratón bajo condiciones anestésicas para determinar el nivel de CD4. El tratamiento comienza al día siguiente, con grupos homogeneizados por nivel de índice de actividad de la enfermedad (DAI). El índice de actividad de la enfermedad se determina dos veces por semana. Cuatro a seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrifican los ratones, se toman muestras de sangre y se extrae el colon completo y se enjuaga con PBS estéril, se mide y se pesa para determinar la relación peso / longitud del colon. Los segmentos de colon se disecan para análisis histológicos, expresión génica, medición del nivel de proteína y/o se muestrean totalmente para inmunofenotipificación por FAC.

Hay 12 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± SEM y el análisis estadístico se realiza utilizando la prueba no paramétrica Kruskal–Wallis con la prueba de comparación múltiple de Dunn versus grupos de vehículo.

4.15.4. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI)

La puntuación DAI de cada ratón (suma de puntuaciones para pérdida de peso, consistencia de heces y sangrado rectal) se controla durante todo el período de tratamiento y se obtiene una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	Evolución del peso	Consistencia de las heces	Hemorragia rectal*
0 punto	Sin pérdida de peso (vs. D1)	Heces bien moldeadas	
1 punto	1 a 5%	Heces semiblandas	
2 puntos	5 a 10%	Heces blandas que no se pegan al ano	
3 puntos	10 a 20%	Heces semilíquidas que no se pegan al ano	
4 puntos	> 20%	Heces líquidas que quedan pegadas al ano	

* Se deposita un pequeño pedazo de heces en un frasco que contiene 1 ml de D–PBS y se homogeneiza, se deposita en una tira de prueba (Combur TestE), aparece un color de acuerdo con la intensidad de la sangre en las heces, se da una puntuación de acuerdo con esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.16. Modelo de osteoartritis de desestabilización del menisco medial (DMM) en ratones

El experimento evalúa el efecto del fármaco modificador de la enfermedad para la osteoartritis (DMOAD) mediante el tratamiento profiláctico de compuestos que inhiben la progresión de la enfermedad estructural de la OA e idealmente también mejoran los síntomas y/o la función.

La cirugía DMM se realiza en las rodillas derechas de ratones C57BL/6 machos de 10 semanas de edad. Para el estudio profiláctico, el tratamiento sistémico (p.o.) comienza en el momento de la cirugía. Los ratones se sacrifican 8 semanas después de la cirugía, y otro grupo se sacrifica 12 semanas después de la cirugía. Se cosechan las rodillas para una

evaluación histopatológica detallada (Glasson *et al.* 2007). Por lo tanto, el modelo DMM captura de forma única la naturaleza crónica progresiva de la OA y la sensibilización asociada y los comportamientos relacionados con el dolor. Se recogen las rodillas para histología, siguiendo métodos estándar (Miller *et al.* 2016).

4.17. Modelo de ratón ovariectomizado (OVX)

El modelo OVX se usa ampliamente para investigar problemas relacionados con la pérdida ósea posmenopáusica, un factor de riesgo primario para la osteoporosis.

Una cohorte de ratones hembra C57Bl6 de 12 semanas de edad se someten a cirugía simulada, o a OVX. Los animales se mantienen durante un período de 8 semanas, tiempo durante el cual se establece la pérdida ósea hipogonadal. Luego, a las 20 semanas de edad (8 semanas después de la cirugía simulada u OVX), los ratones OVX se tratan una vez al día durante 4 semanas (Dempster *et al.* 2013).

Se usan los siguientes criterios de valoración dirigidos al esqueleto al finalizar el período de tratamiento de 4 semanas: µ-CT del fémur y las vértebras L5 para evaluar la masa ósea y la microarquitectura.

4.18. Enfermedad de injerto versus hospedero crónica esclerodermatosa murina (cGvHD)

4.18.1. Descripción general

En este modelo de cGvHD, se induce fibrosis en

ratones BALB/c (H2d) mediante trasplante alogénico de células de médula ósea y esplenocitos de ratones donantes B10.D2 (H2d) (falta de coincidencia de HLA menor). Los ratones receptores desarrollan fibrosis dérmica y pulmonar impulsada por inflamación que se asemeja a pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa rápidamente progresiva (Zerr *et al.* 2012).

El tratamiento se proporciona solo después del inicio de los primeros síntomas clínicos de cGvHD esclerodermatoso.

4.18.2. Grupos de estudio

Los siguientes grupos con ocho ratones cada uno se usan en este estudio

- *Grupo de control tratado con placebo y trasplantado singénicamente:*

Trasplante singénico de médula ósea y esplenocitos (BALB/c (H2d) → BALB/c (H2d)). Aplicación de metilcelulosa al 0.5% desde el día 21 hasta el día 56 después del trasplante.

- *Grupo de fibrosis tratado con vehículo:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2d) → BALB/c (H2d)). Aplicación de metilcelulosa al 0.5% desde el día 21 hasta el día 56 después del trasplante

- *Grupo de control para evaluar los niveles de fibrosis pretratamiento inducidos por trasplante alogénico:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2d) → BALB/c (H2d)). Sacrificio el día 21, antes de iniciar el tratamiento en los otros grupos.

– *Grupo de tratamiento:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2d) → BALB/c (H2d)). Aplicación de un compuesto de prueba de la invención a 10 mg/kg po bid en metilcelulosa al 0.5% desde el día 21 hasta el día 56 después del trasplante.

– *Grupo de control positivo:*

Trasplante alogénico de médula ósea y esplenocitos (B10.D2 (H2d) → BALB/c (H2d)). Aplicación de 50 mg/kg qd nintedanib desde el día 21 hasta el día 56 después del trasplante.

4.18.3. PK en estado estacionario

En el D20, para los grupos que reciben compuestos de prueba, se recolecta sangre de la vena de la cola de 2 animales por punto temporal, en los siguientes puntos temporales: predosis, 1, 3 y 6 h con anticoagulante Li-heparina.

Las muestras de sangre se mantienen en hielo y se centrifugan a aprox. 3500 × g, durante 10 min a +4°C, dentro de 1 h después del muestreo de sangre; el plasma se transfiere en tubos de polipropileno etiquetados y se almacena a −20°C.

4.18.4. Muestreo y análisis

Los animales se sacrifican 2 h después de la última dosis, y se recogen muestras de piel (biopsias por punción de 3 mm), pulmón, bazo y sangre para análisis histológico y de expresión génica.

4.18.5. Lecturas principales

Los efectos antifibróticos en la piel se analizan mediante la determinación del grosor dérmico, la cuantificación del colágeno lesional y la tinción de miofibroblastos.

En caso de efectos positivos sobre la fibrosis de la piel, los efectos sobre la fibrosis pulmonar se analizan mediante puntuación de Ashcroft, contenido de hidroxiprolina y cuantificación del área cubierta de colágeno usando tinción con SirCol.

4.18.6. Análisis

En función de los datos sin procesar de cada animal, se determinan las medias para cada grupo y se calcula el cambio porcentual respecto de los controles de la enfermedad. Los grupos de tratamiento se comparan con los controles de la enfermedad utilizando un análisis de varianza unidireccional (ANOVA de 1 vía) con un análisis *post-hoc* de Dunnett para datos medidos (paramétricos) o una prueba de Kruskal-Wallis con un análisis *post-hoc* de Dunn para puntuación (datos no paramétricos).

OBSERVACIONES FINALES

Los expertos en la materia apreciarán que las descripciones anteriores son de naturaleza ejemplar y explicativa, y pretenden ilustrar la invención y sus modalidades preferidas. A través de la experimentación de rutina, un experto reconocerá las modificaciones y variaciones

evidentes que se pueden hacer sin apartarse del espíritu de la invención. Todas tales modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas están destinadas a ser incluidas en ellas. Por lo tanto, se pretende que la invención se defina no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones, incluidas, entre otras, las patentes y las solicitudes de patentes, citadas en esta descripción, se incorporan aquí por referencia como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente como incorporada por referencia en este documento como si estuviera completamente expuesta.

Debe entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares *in vitro*.

Al menos algunos de los nombres químicos del compuesto de la invención tal como se dan y se exponen en esta solicitud pueden haberse generado de forma automatizada mediante el uso de un programa de software de nombres químicos disponible comercialmente, y no se han verificado de forma independiente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem vendida por OpenEye Scientific Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En caso de que el nombre

químico indicado y la estructura representada difieran, tendrá validez la estructura representada.

REFERENCIAS

Argilés JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 245-251.

Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J. Clin. Pathol.* **41**, 467-470.

Ashour Ahmed A *et al.* 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* **18**, 109-121.

Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.

Bush KA *et al.* 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* **46**, 802-805.

Charoenfuprasert S *et al.* 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* **30**, 3570-3584.

Clark K *et al.* 2012. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 16986-16991.

Darling NJ *et al.* 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* **474,** 521–537.

Dempster DW *et al.* 2013. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **28,** 2–17.

Devos FC *et al.* 2017. Forced expiration measurements in mouse models of obstructive and restrictive lung diseases. *Respir. Res.* **18,** 123.

Favaudon V *et al.* 2014. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* **6,** 245ra93.

van der Fits L *et al.* 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* **182,** 5836–5845.

Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. 2007. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* **15,** 1061–1069.

Jou I-M *et al.* 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **52,** 339–344.

Katoh Y *et al.* 2004. Salt-inducible kinase (SIK)

isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **217,** 109–112.

Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* **1,** 2512–2516. Kumagai A *et al.* 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3′, 7-Trihydroxy-4′-Methoxyflavon (4′-O-Metilfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* **6.**

Li M *et al.* 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103,** 11736–11741.

Lin H-S *et al.* 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors *in vivo* in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* **150,** 862–872.

Lindebo Holm T *et al.* 2012. Pharmacological Evaluation of the SCID T Cell Transfer Model of Colitis: As a Model of Crohn's Disease. *Int. J. Inflamm.* **2012,** 412178.

Liu JZ *et al.* 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* **45,** 670–675.

Matsuse T *et al.* 1999. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine model of bleomycin-induced lung injury. *Eur. Respir. J.* **13,** 71–77.

Maxwell JR *et al.* 2015. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal

Immunoregulation. *Immunity* **43,** 739–750.

MD Biosciences Inc. 2008. Monoclonal Antibody Induced Arthritis: a shorter, more synchronized alternative to the classic CIA model. *BioTechniques* **44,** 279–280.

Miller RE *et al.* 2016. Therapeutic effects of an anti–ADAMTS–5 antibody on joint damage and mechanical allodynia in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **24,** 299–306.

Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. 2003. Collagen Type II–Specific Monoclonal Antibody–Induced Arthritis in Mice. *Am. J. Pathol.* **163,** 1827–1837.

Nishida K *et al.* 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody–mediated arthritis in mice via regulation of p16INK^{4a} and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis Rheum.* **50,** 3365–3376.

Nixon M *et al.* 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* **5,** 34–46.

Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti–inflammatory macrophages by inhibiting the salt–inducible kinases. *Biochem. J.* **465,** 271–279.

Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* **43,** 1219–1223.

Remington JP. 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture. in Gennaro AR, (Ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rizzo HL *et al.* 2011. IL-23-Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* **186,** 1495-1502.

Salvemini D *et al.* 2001. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* **44,** 2909-2921.

Sasaki T *et al.* 2011. SIK2 Is a Key Regulator for Neuronal Survival after Ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* **69,** 106-119.

Shelton DL *et al.* 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* **116,** 8-16.

Sherlock JP *et al.* 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat. Med.* **18,** 1069-1076.

Sims NA *et al.* 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **50,** 2338-2346.

Sina C *et al.* 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* **183,** 7514-7522.

Sundberg TB *et al.* 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111,** 12468-12473.

Tejon G *et al.* 2019. A Spontaneous Mouse Model of Lupus: Physiology and Therapy. *Lupus -New Adv. Chall.*

Walsmith J *et al.* 2004. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **31,** 23-29.

Wein MN *et al.* 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* **7,** 13176.

Wirtz S *et al.* 2007. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* **2,** 541-546.

Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.

Yao C *et al.* 2013. Prostaglandin E_2 promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* **4,** 1685.

Yokogawa M *et al.* 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **66,** 694-706.

Yu J *et al.* 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated

by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* **32,** 151–157.

Zampeli E *et al.* 2017. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J. Autoimmun.* **78,** 1–10.

Zerr P *et al.* 2012. Combined Inhibition of c–Abl and PDGF Receptors for Prevention and Treatment of Murine Sclerodermatous Chronic Graft–versus–Host Disease. *Am. J. Pathol.* **181,** 1672–1680.