DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINILO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de conformidad con el Artículo 119(e), título 35 del U.S.C. de la solicitud provisional de patente estadounidense N° 62/867,589, presentada el 27 de junio de 2019, la totalidad de la cual se incorpora a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención hace referencia a derivados de imidazo[1,2-a]piridinilo y sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones de estos compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, procesos para su preparación, su uso en el tratamiento de enfermedades, su uso, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y, opcionalmente, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, para la producción de preparaciones farmacéuticas, el uso de las preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, y un método de tratamiento de dichas enfermedades, que comprende la administración de los derivados de imidazo[1,2-a]piridinilo a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La búsqueda de agentes terapéuticos nuevos se ha visto apoyada en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de extensos estudios es la familia de las proteínas cinasas.

Las cinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y cumplen funciones claves en todos los aspectos de la fisiología celular eucariota. En especial, las proteínas cinasas y las lípido cinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos tales como factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteínas cinasas se clasifican en dos grupos, las que preferentemente fosforilan residuos de tirosina y las que preferentemente fosforilan residuos de serina y/o treonina.

Las cinasas son objetivos terapéuticos importantes para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), por ejemplo, las cinasas implicadas en la instrumentación de respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. Los objetivos de cinasa de interés

particular son miembros de la familia IRAK.

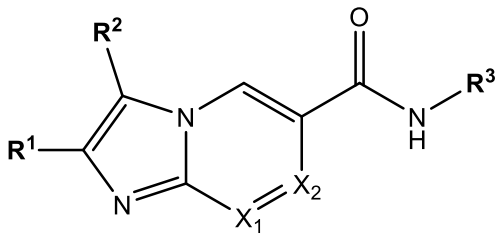
Las cinasas asociadas al receptor de interleucina 1 (IRAK) tienen una participación esencial en la regulación de redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos de células y pueden mediar señales de varios receptores celulares que incluyen receptores tipo Toll (TLR). Se cree que IRAK4 es la proteína cinasa inicial activada posteriormente con respecto al receptor de la interleucina 1 (IL-1) y todos los receptores tipo toll (TLR), excepto TLR3 e inicia la señalización en el sistema inmunitario innato a través de la activación rápida de IRAK1 y la activación más lenta de IRAK2. Se identificó IRAK1 en primer lugar a través de la purificación bioquímica de la actividad de la cinasa dependiente de IL-1 que se inmunoprecipita junto con el receptor de IL-1 tipo 1 (Cao et ál., 1996. Science 271(5252): 1128-31). Se identificó IRAK2 mediante la búsqueda en la base de datos de la etiqueta de secuencia expresada en humanos (EST) para determinar las secuencias homólogas a IRAK1 (Muzio et ál., 1997. Science 278(5343): 1612-5). Se identificó IRAK3 (también denominada IRAKM) con una secuencia EST murina que codifica un polipéptido con una homología significativa con respecto a IRAK1 para analizar una biblioteca de ADNc de leucocitos en sangre periférica (PBL) activados por fitohemaglutinina humana (Wesche et ál., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). Se identificó IRAK4 mediante la búsqueda en la base de datos de secuencias similares a IRAK y PCR de una biblioteca de ADNc universal (Li et ál., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572). Muchas enfermedades están asociadas a las respuestas celulares anómalas que desencadenan los eventos mediados por cinasa.

Muchas enfermedades y/o trastornos están asociadas a las respuestas celulares anómalas que desencadenan los eventos mediados por cinasa. Estas enfermedades y/o trastornos incluyen, de modo no taxativo, cánceres, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y/o trastornos y/o afecciones asociadas a la inflamación y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades cardiovasculares, vasculares o cardíacas, epilepsia, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedades oftálmicas, enfermedades oculares, asma, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, traumatismo cerebroencefálico, encefalopatía crónica por traumatismo y enfermedades relacionadas con hormonas.

En vista de lo anterior, se considera que los inhibidores de IRAK4 son valiosos en el tratamiento y/o la prevención en el caso de múltiples indicaciones terapéuticas en un amplio espectro de necesidades no satisfechas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I')



(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5, en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y $-OR^6$, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el alquilo C_{1-5} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno; el cicloalquilo C_{3-6} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, y alcoxi C_{1-4}; el heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado, el anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y el sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c} seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4} y oxo, y en donde dicho ciloalquilo C_{3-6}, fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado representados por R^{6a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

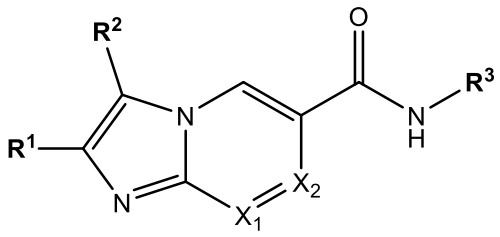
en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, alquilo $-C_{1-4}$-cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, un heterociclo C_{4-7}, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes

seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6}, o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6}, o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4}, halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; y

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

En una primera modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I):



;

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5, en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y $-OR^6$;

R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6}, o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6} o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno

y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4}, halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; y

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otro aspecto de la invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I') o (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos y un portador farmacéutico. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad de las cinasas asociadas al receptor de interleucina 1. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más ingredientes terapéuticamente activos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

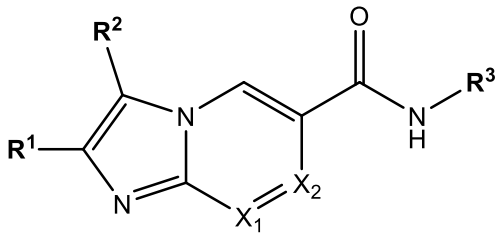
Otro aspecto de la invención hace referencia a las combinaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y otros agentes terapéuticos para el uso como un medicamento en el tratamiento de pacientes con trastornos relacionados a la actividad de cinasas asociadas al receptor de interleucina 1. Dichas combinaciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de encontrar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de estos que puedan ser útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones y/o trastornos a través de la mediación de la función de IRAK4, tales como enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer,

accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico), CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'):

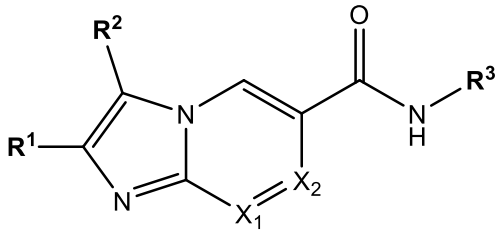


;

(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables en la fórmula (I') son tal como se definieron en el primer aspecto anterior.

En una segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



;

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-}

$_{7}$ que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5, en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y $-OR^6$;

R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

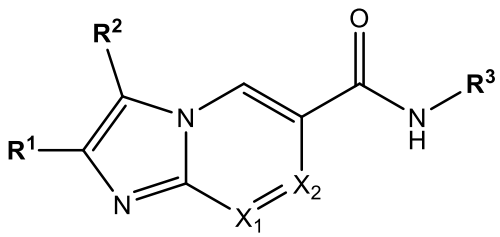
en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6}, o dos grupos

R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6} o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4}, halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; y

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

En una tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (I):



;

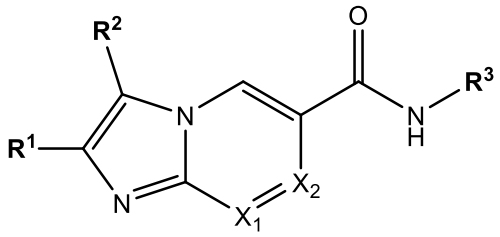
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

X_1 es N o CH; y X^2 es CR^5; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

En una cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (I):



;

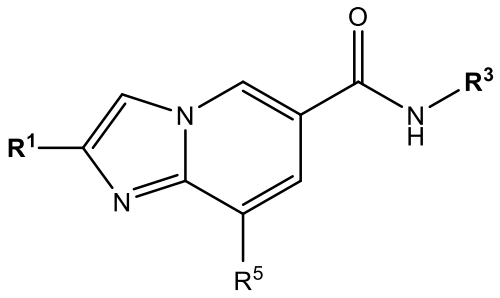
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

X_1 es CR^5 y X^2 es N o CH; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

En una quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (Ia):

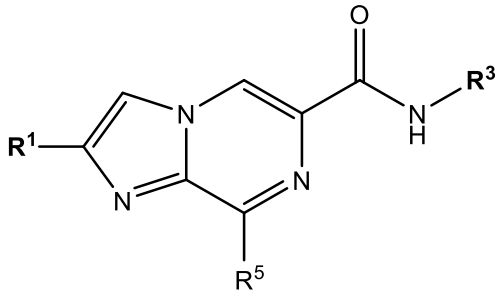


;

(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

En una sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (Ib):

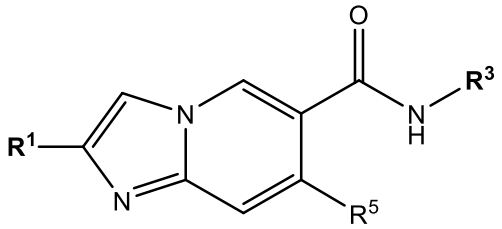


;

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

En una séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (Ic):

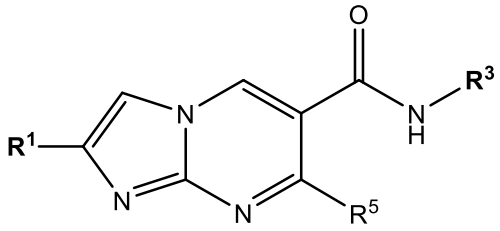


;

(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

En una octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad de la fórmula (Id):



;

(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron en la primera o la segunda modalidad.

Una novena modalidad de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una décima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada

uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4; y el resto de las variables son tal como se definen en la novena modalidad.

En una decimoprimera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4; y el resto de las variables son tal como se definieron en la décima modalidad.

En una decimosegunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a decimoprimera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la novena, décima o decimoprimera modalidad. En una modalidad, en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a decimoprimera.

En una decimotercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona de piridilo, oxazolilo, pirazinilo, oxadiazoilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, y dicho R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una decimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es piridinil-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} con sustituyente halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una decimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es fenilo, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava

modalidad.

En una decimosexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], biciclo[3.1.0]hexano, ciclohexilo, espiro[2.5]octano, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, espiro[2.5]octano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirido[3,2-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftaleno, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano e isocromano, en donde dicho R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una decimoséptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

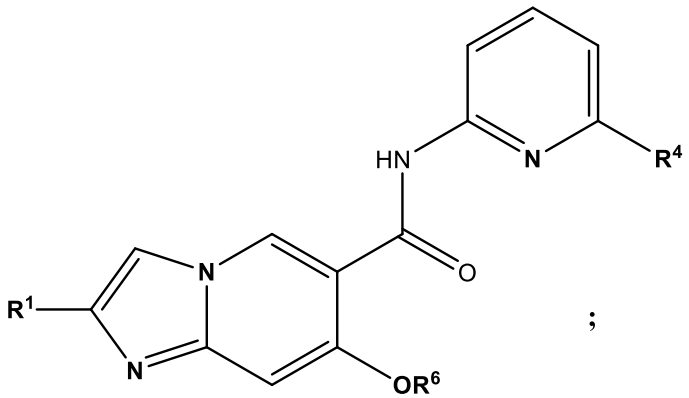
R^3 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, tetrahidrofurano, 4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespirobiciclo[3.2.0]heptano, espiro[2.5]octano, fenilo, 2H-1,2,3-triazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, piridina, piridinil-2(1H)-ona, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirimidina, pirimidin-4(3H)-ona, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 2,3-dihidrobenzofurano, indano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno, 2H-indazol, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina, tiofeno, cromano e isocromano, y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad. En una modalidad, para los compuestos descritos en la decimoséptima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, el grupo R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1 o 2) R^4 seleccionados de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, y alquilo C_{1-4}. En otra modalidad, para los compuestos descritos en la séptima modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, el grupo R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^4 seleccionados de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4}.

En una decimoctava modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a octava o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: 2-cicloclorociclopropil, (1R,2S)-2-cicloclorociclopropil, 3-metilciclocloro, 2,3-dimetilciclohexilo, 3-fluorociclohexilo, 2-metoxiciclohexilo, (1R,2R)-2-metoxiciclohexilo, 3-ciclopropilciclohexilo, (1R,3S)-3-ciclopropilciclohexilo, (1S,4S)-4-metoxiciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexan-1-ilo, (1R,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-1-ilo, 7,7-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-2-ilo, 4-fluorotetrahidrofuran-3-ilo, 4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-ilo, espiro[2.5]octan-5-ilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3-ciano-2-fluorofenilo, m-tolilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-isoclorofenilo, 3-ciclopropilfenilo, 3-(fluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo, 3-(difluorometil)-5-fluorofenilo, 3-(difluorometil)-4,5-difluorofenilo, 2-metil-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 3,4-difluoro-2-metilfenilo, 3-(1,1-difluoroetil)fenilo, 3-(1,1,2-trifluoroetil)fenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-2-metilfenilo, 2-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 3-fluoro-2-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 5-fluoro-2-isopropoxifenilo, 4-fluoro-2-isopropoxifenilo, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, isotiazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-5-ilo, 4-isopropiltiazol-5-ilo, 4-(difluorometil)tiazol-2-ilo, 5-cloro-4-metiltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, 3-metoxiisotiazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-ciclocloro-1H-pirazol-3-ilo, 1-ciclopentil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(cianometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 4-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-(cianometil)piridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 4,6-dimetilpiridin-2-ilo, 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 2-(difluorometil)piridin-4-ilo, 6-etilpiridin-2-ilo, (2-etil-5-fluoropiridin-3-ilo, 6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-ilo, 2-isopropilpiridin-3-ilo, 2-ciclopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-2-ilo, 2-(difluorometoxi)piridin-3-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometoxi)piridin-2-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-ilo, 6-etoxipiridin-2-ilo, 2-isopropoxipiridin-3-ilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridin-2-ilo, 6-hidroxi-2-metoxipiridin-3-ilo, 3-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-2-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 5-ciano-1-

metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-3-ilo, 6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, 6-(isoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 6-(oxazol-5-il)piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, isotiazolo[4,3-b]piridin-3-ilo, 4-(difluorometil)pirimidin-2-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilo, 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 3-cloropirrolo[1,2-a]pirimidin-8-ilo, pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo, 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo, tieno[2,3-b]pirazin-7-ilo, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, indan-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 3-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo, 1,5-naftiridin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftalen-5-ilo, 2-metil-2H-indazol-7-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-ilo, 4-clorotiofen-3-ilo, 4-metiltiofen-3-ilo, croman-8-ilo, e isocroman-5-ilo.

En una decimonovena modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos, tres y cuatro de fórmula (II):



;

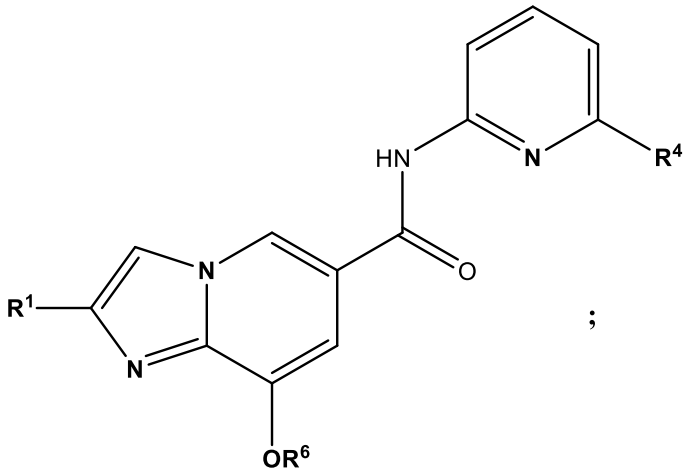
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de

nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una vigésima modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos, tres y cuatro de fórmula (III):



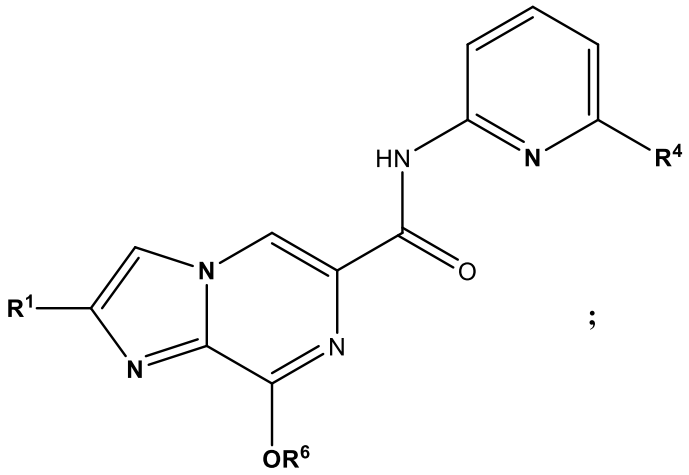
;

(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7; el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una vigésima primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades uno, dos o tres de fórmula (IV):



;

(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7; el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una vigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; o R^1 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera.

En una vigésima tercera modalidad de la invención se proporciona un compuesto de cualquiera de las

modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definen en las modalidades primera a vigésima primera.

En una vigésima cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un alquilo C_{1-5} que está opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera.

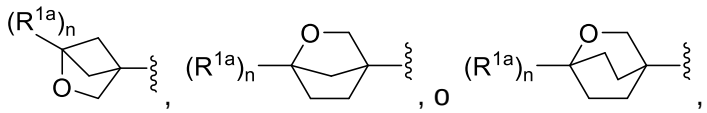
En una vigésima quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un alquilo C_{1-5} sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables con tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera.

En una vigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico

espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables con tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera.

En una vigésima séptima modalidad, la invención proporciona cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera. En una modalidad, R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la modalidad vigésima séptima. En una modalidad, R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano, y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano, en donde el anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente con alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la vigésima séptima modalidad.

En una vigésima octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por la siguiente fórmula:



en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4}o alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y n es 0 o 1; y el resto de las variables son tal como se definieron en la vigésima séptima modalidad. En una modalidad, R^{1a} es CH_3 o CH_2F.

En una vigésima novena modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera o una sal farmacéuticamente de este, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 2-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 1-ciano-2-metilpropan-2-ilo, t-butilo, ciclopropilo, 1-metoxiciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, (1R,2S)-2-fluorociclopropilo, (1S,2R)-2-fluorociclopropilo, (1R,2R)-2-fluorociclopropilo, (1S,2S)-2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (1R)-2,2-difluorociclopropilo, (1S)-2,2-difluorociclopropilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-metoxiciclopentilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, 3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, 3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, 3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanilo, 3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo, (R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (tetrahidrofuran-3-il)metilo, (S)-(tetrahidrofuran-3-il)metilo, (R)-(tetrahidrofuran-3-il)metilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, (S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilo, (R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, 1,4-dioxan-2-ilo, (1,4-dioxan-2-il)metilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, (1S,5R)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-1-ilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-ilo, 1-metil-3-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-ilo, 1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-ilo, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptan-7-ilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, (1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, (1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, (1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, (1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-ilo, 5-oxaespiro[2.4]heptan-1-ilo, 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-ilo, 4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-ilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo, 4-oxaespiro[2.5]octan-1-ilo, 6-oxaespiro[2.5]octan-2-ilo, 6-oxaespiro[3.4]octan-2-ilo, 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-ilo, (1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-ilo, 4-metil-3-oxaespiro[biciclo[2.1.1]hexano-2,3'-oxetan]-1-ilo, y 1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-ilo; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a vigésima primera.

En una trigésima modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) de cualquiera de las modalidades uno a ocho o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 es un alquilo C_{1-5} que está opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y

R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}

y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una trigésima primera modalidad de a invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) de cualquiera de las modalidades uno a ocho o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y

R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} y alquilo $_{1-4}$ sustituido con halo; y el resto de las variables son tal como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una trigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a trigésima primera, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4}; y el resto de las variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a trigésima primera.

En una trigésima tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades primera a trigésima segunda, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, 2-(difluorometoxi)etilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, propilo, isopropilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, sec-butilo, (R)-sec-butilo, (S)-sec-butilo, isobutilo, ciclopropilometilo, ciclobutilo, 3-metilciclobutilo, 3-(difluorometil)ciclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3-etoxiciclobutilo, ciclopentilo, espiro[2.3]hexan-5-ilo, oxetan-3-ilo, 4-oxaespiro[2.4]heptan-6-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, (R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo, 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, (R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilo, (S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, (7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metilo, (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metilo, (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, (2,2-difluorociclopropilo)metilo, 1-metil-2-oxopirrolidin-3-ilo, y 2-(tetrahidrofuran-3-il)etilo; y el resto de las

variables son tal como se definieron en cualquiera de las modalidades primera a trigésima segunda.

En una trigésima cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la primera o la segunda modalidad, en donde el compuesto está representado por la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a};

en cada aparición, R^{1a} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4};

R^5 es OR^6; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4}.

En una modalidad, el compuesto está representado por la fórmula (Ic) o (Id).

En una trigésima quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima cuarta modalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a};

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo $_{1-4}$ sustituido con halo;

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo

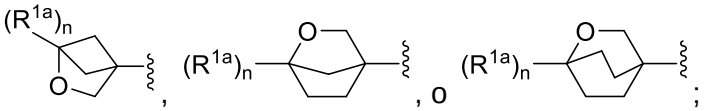
y alquilo C_{1-4};

R^5 es OR^6; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y halógeno.

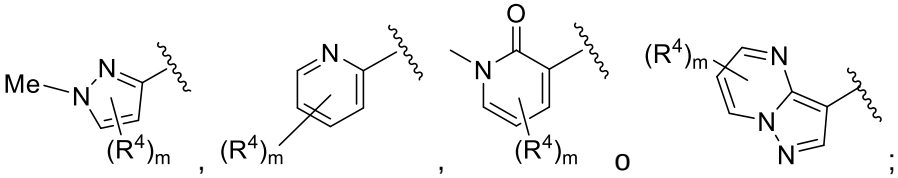
En una modalidad, para los compuestos de la modalidad trigésima quinta o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por R^1 se selecciona del grupo que consiste en 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano, y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano, en donde el anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a}; y el resto de las variables son tal como se definieron en la trigésima quinta modalidad.

En una trigésima sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima quinta modalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es  ;

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

n es 0 o 1;

R^3 es  ;

R^4 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

m es 0, 1 o 2;

R^5 es OR^6; y

R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6}.

En una trigésima séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima sexta modalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{1a} es CH_3 o CH_2F; y R^4 es CH_3, CHF_2 u OH; R^6 es $–CH(CH_3)_2$, ciclobutilo, o ciclopentilo; y el resto de las variables son tal como se definieron en la trigésima sexta modalidad.

En una trigésima octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I'), (I), (Ia),

(Ib), (Ic) o (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o dicho sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^3 es fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona, la pirimidin-4(3H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, y alquilo C_{1-4};

R^5 es OR^6; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4}.

En una trigésima novena modalidad, la invención proporciona un compuesto de la trigésima octava modalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 1,4-dioxano, o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado seleccionado del grupo que consiste en 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano, y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano, en donde el heterociclo C_{4-7} o el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^3 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina, pirimidina, 2H-1,2,3-triazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, pirazol y tiofeno, poridinol-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros seleccionado de pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina,

imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, y 2H-indazol, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona, la pirimidin-4(3H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4; y el resto de las variables con tal como se definió anteriormente en la trigésima octava modalidad.

En una cuadragésima modalidad, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-658) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una cuadragésima primera modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la modalidad uno, seleccionado del grupo que consiste en:

7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-7-metoxi-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(1-metil-3-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-[4-(fluorometil)-3-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il]-7-metoxi-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(8-oxaespiro[2.5]octan-2-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(2-cianopropil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-((1,4-dioxan-2-il)metil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(3-metoxiciclopentil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-oxabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-metil-3-oxaespiro[biciclo[2.1.1]hexano-2,3'-oxetan]-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
Rac-2-((1S,5R)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(6-oxaespiro[2.5]octan-2-il)-n-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(3-metoxiciclopentil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(2-cianopropil)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

7-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

(S)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

(R)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-etilpiridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

7-etoxi-2-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

7-etoxi-2-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7-etoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-7-etoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

(R)-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

(S)-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

2-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-metoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-metoxi-N-(2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
7-etoxi-2-[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-etoxi-2-[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-metoxi-2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-[1-(2-metoxietil)pirazol-3-il]-2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-(6-etil-2-piridil)-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-[1-(difluorometil)pirazol-3-il]-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
2-[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(difluorometil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(difluorometil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(difluorometil)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4-etiltiazol-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

7-metoxi-N-(4-metiltiazol-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-fluoro-3-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4-clorotiofen-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-cloro-3-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(7,7-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(2,3,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(1,1,2-trifluoroetil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
rac-N-((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-(difluorometil)fenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(espiro[2.5]octan-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-fluoro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftalen-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4-fluoropiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metilciclobutil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(4-metiltiofen-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-isotiazol-4-il-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-fluorociclohexil)-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-isobutilfenil)-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-[3-(fluorometil)fenil]-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(m-tolil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-clorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
rac-N-((1R,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-1-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(4-isopropiltiazol-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-dimetilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
rac-N-((1R,2S)-2-ciclobutilciclopropil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
rac-7-metoxi-N-((1R,2R)-2-metoxiciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(isotiazol-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metoxi-2-metilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-

carboxamida;
N-(croman-8-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-ciclopropilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-etilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-(difluorometil)-5-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-cloro-2-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(5-cloro-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-cloro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-dimetilciclohexil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3-fluoro-5-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
rac-N-((1R,3S)-3-ciclopropilciclohexil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(isocroman-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-

carboxamida;
N-(2-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(2-isopropoxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
7-metoxi-N-(pyrido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
N-croman-8-il-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-etoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-metoxi-N-(2-metoxi-3-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-etoxi-N-(2-metoxi-3-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

N-indan-4-il-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida; y

N-indan-4-il-8-etoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima segunda modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima tercera modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad cuarenta y dos o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Una cuadragésima cuarta modalidad de la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad cuarenta y tres, la que comprende además uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4 que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una cuadragésima quinta modalidad de la invención es un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende la administración al sujeto de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las modalidades uno a cuarenta y uno o una composición farmacéutica de este de cualquiera de las modalidades cuarenta y dos a cuarenta y cuatro.

Una cuadragésima sexta modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de la modalidad uno a cuarenta y uno, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por IRAK4.

En una cuadragésima séptima modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades uno a cuarenta y uno en la producción de un medicamento para tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por IRAK4.

Una cuadragésima octava modalidad de la invención comprende un método para el tratamiento de acuerdo con la modalidad cuarenta y cinco, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con hormonas, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico), CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Una cuadragésima novena modalidad de la invención que comprende un método de tratamiento de acuerdo con la modalidad cuarenta y cinco, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de trastornos y/o afecciones asociadas con la inflamación y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, trastornos y/o enfermedades musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades vasculares o cardíacas, enfermedades oftálmicas y enfermedades oculares.

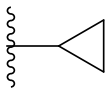
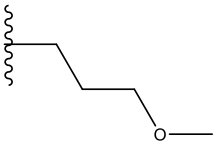
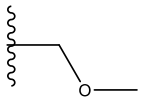
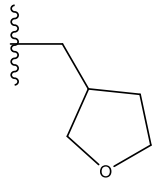
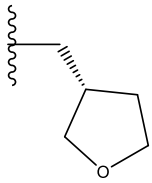
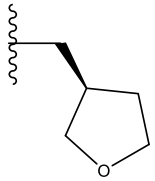
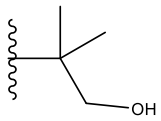
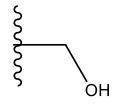
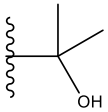
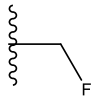
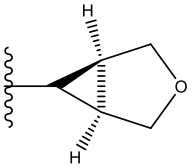
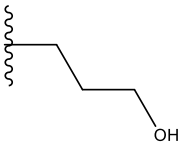
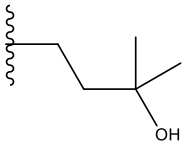
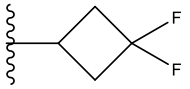
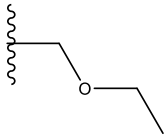
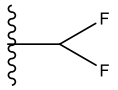
Una quincuagésima modalidad de la invención que comprende un uso de un compuesto de acuerdo con la modalidad cuarenta y siete, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con hormonas, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo cerebroencefálico), CTE (encefalopatía crónica por traumatismo), epilepsia, enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

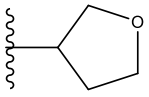
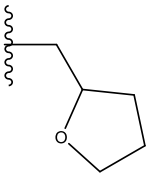
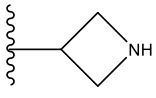
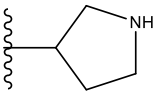
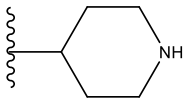
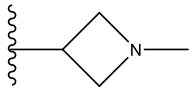
Una quincuagésima primera modalidad de la invención que comprende un uso de un compuesto de acuerdo con la modalidad cuarenta y siete, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona de trastornos y/o afecciones asociadas con la inflamación y el dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, trastornos y enfermedades musculares, enfermedades respiratorias, trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético, neuropatías de desmielinización inflamatoria crónica, enfermedades vasculares o cardíacas, enfermedades oftálmicas y enfermedades oculares.

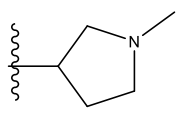
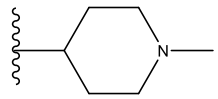
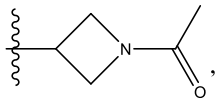
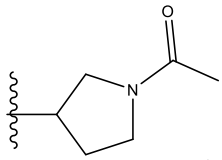
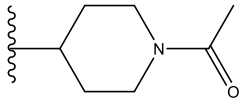
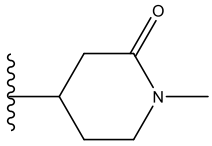
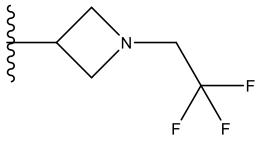
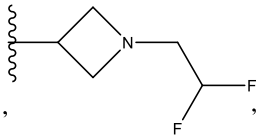
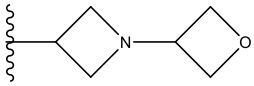
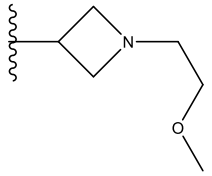
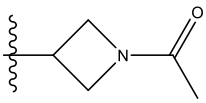
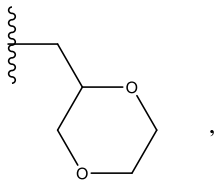
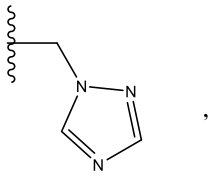
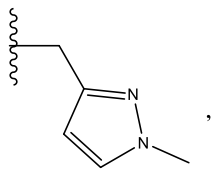
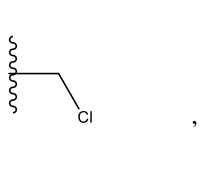
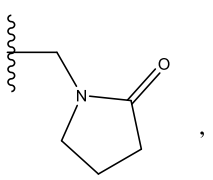
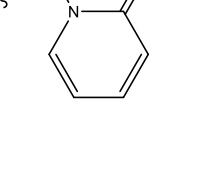
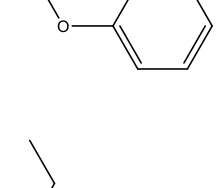
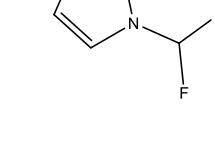
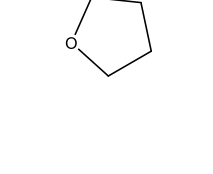
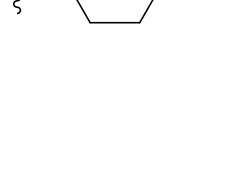
Se pueden utilizar los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que se describen en la presente para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4, por ejemplo, la estabilidad, la fosforilación, la actividad de cinasa, las interacciones con otras proteínas, etc.

Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK1 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK1 que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

O
,

O
,

O
,

O
,

O
,

OH
,

OH
,

OH
,

F
,

H
O
H
,

OH
,

OH
,

F
F
,

O
,

F
F
,

,

O
,

O
,

NH
,

NH
,

NH
,

N
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

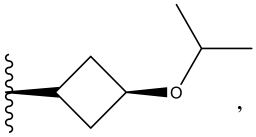
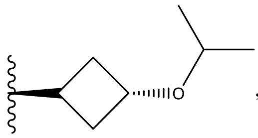
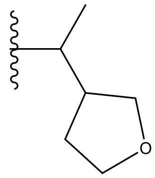
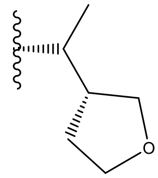
,

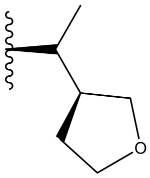
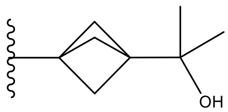
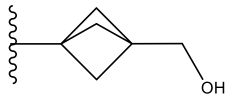
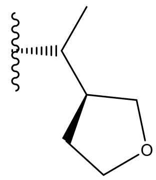
,

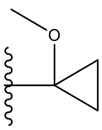
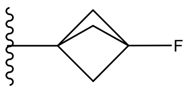
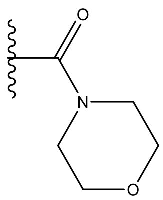
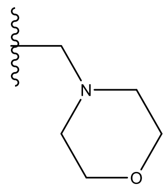
,

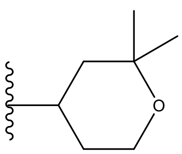
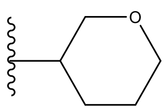
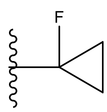
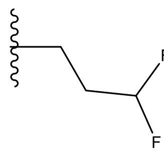
,

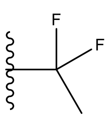
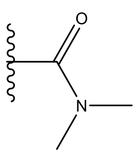
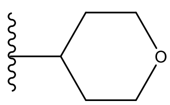
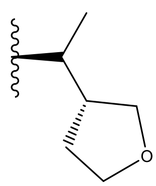
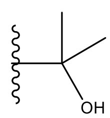
,

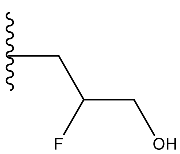
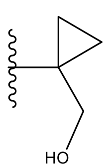
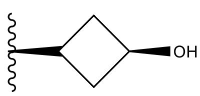
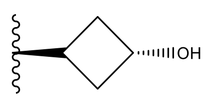
,  ,  ,  ,  ,

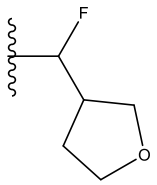
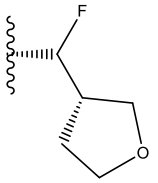
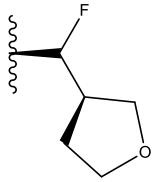
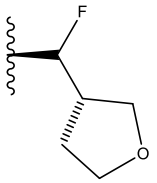
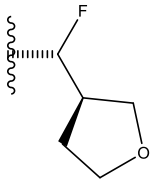
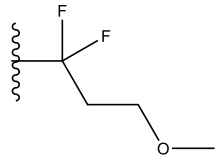
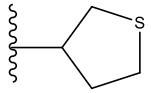
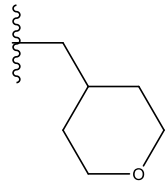
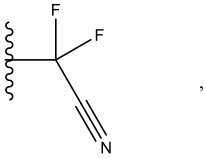
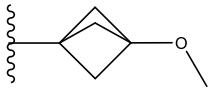
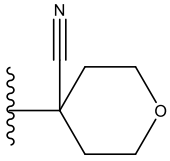
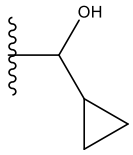
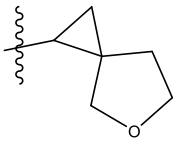
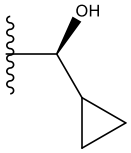
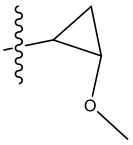
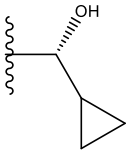
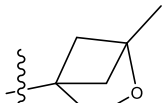
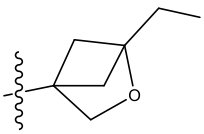
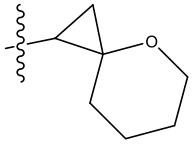
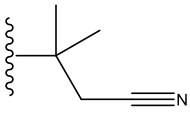
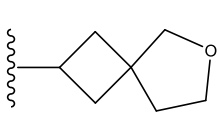
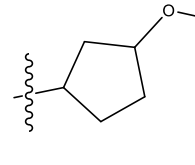
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

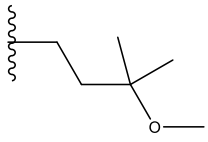
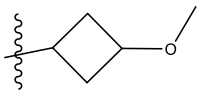
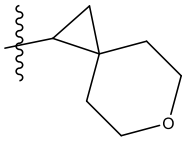
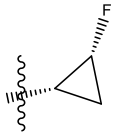
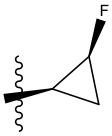
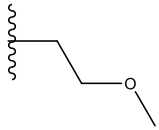
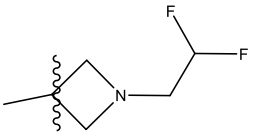
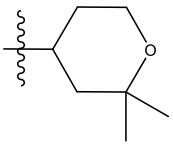
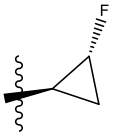
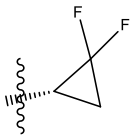
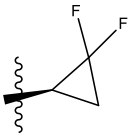
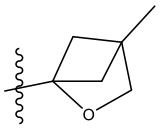
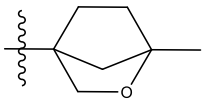
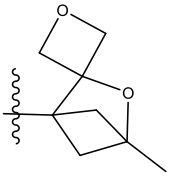
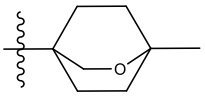
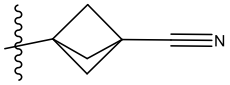
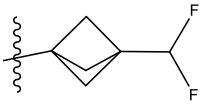
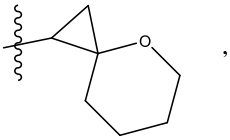
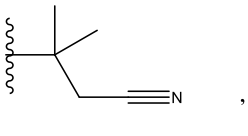
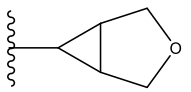
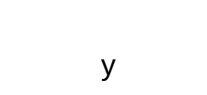

F
O
,

F
O
,

F
O
,

F
O
,

F
O
,

F
F
O
,

S
,

O
,

F
F
N
,

O
,

N
O
,

OH
,

O
,

OH
,

O
,

OH
.

O
,

F
O
,

O
,

N
,

O
,

O
,

O
,

N
,

O
,

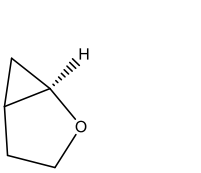
O
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

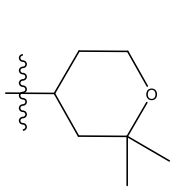
,

,

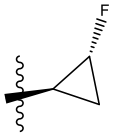
,

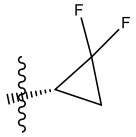
y

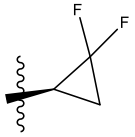
.

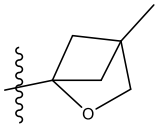
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

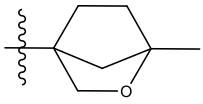


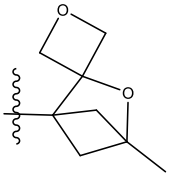
,


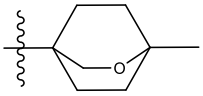
,


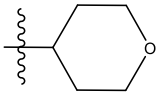
,


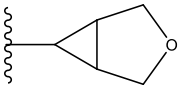
,


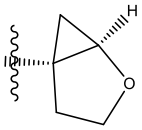
,


,


,


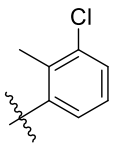
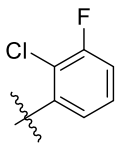
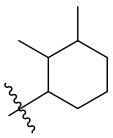
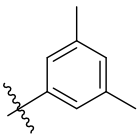
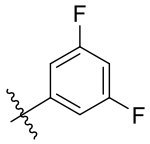
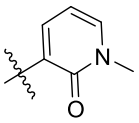
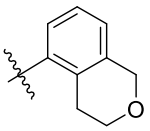
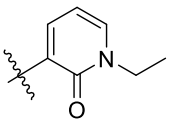
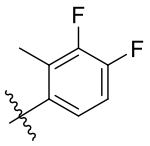
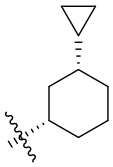
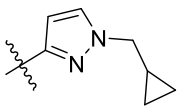
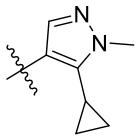
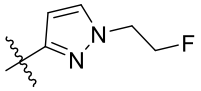
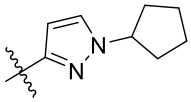
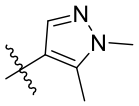
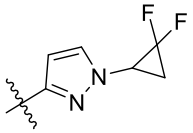
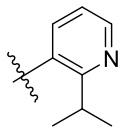
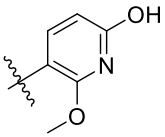
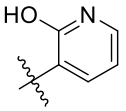
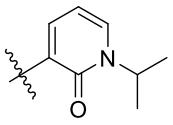
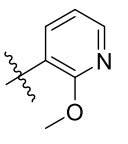
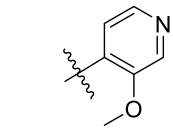
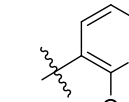
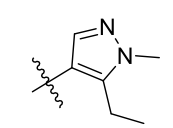
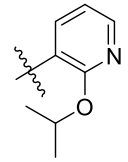
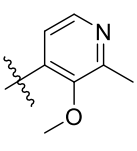
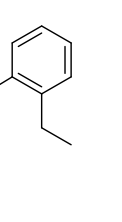
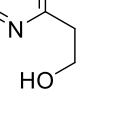
,


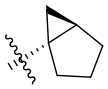
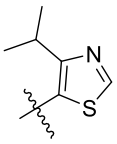
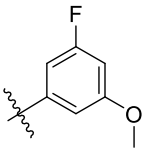
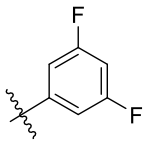
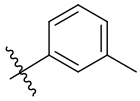
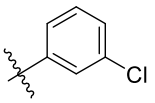
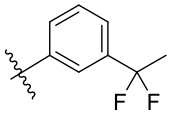
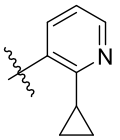
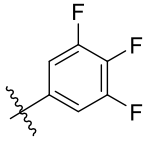
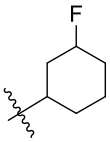
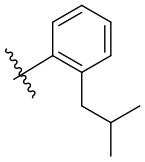
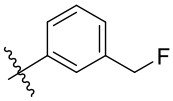
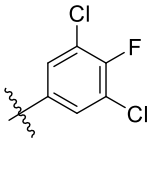
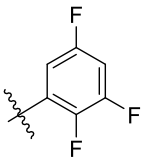
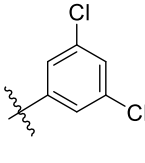
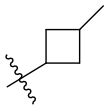
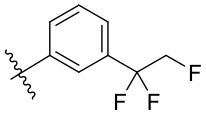
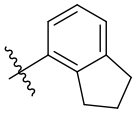
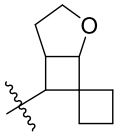
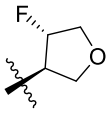
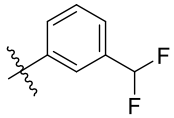
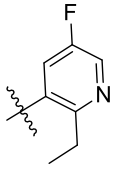
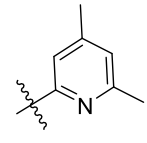
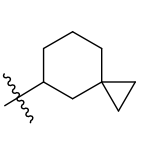
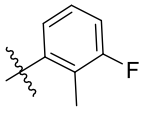
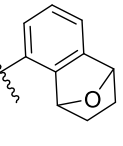
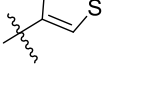
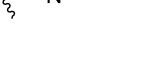
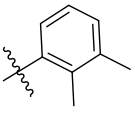
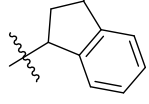
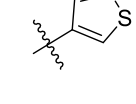
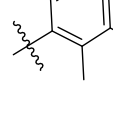
,


y


.

En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

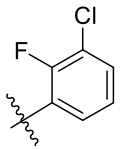
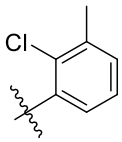
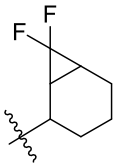
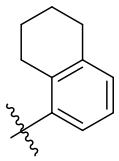
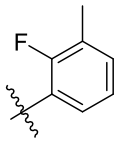
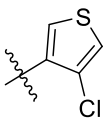
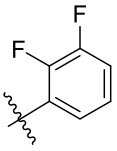
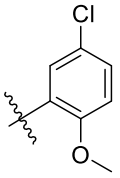
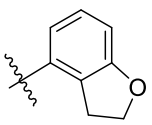
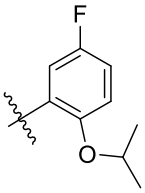
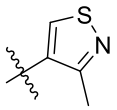
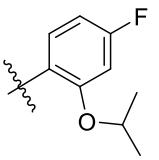
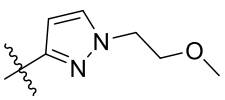
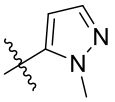
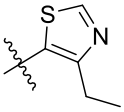
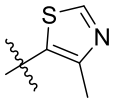
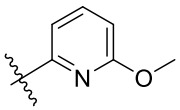
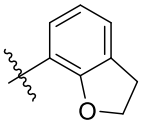
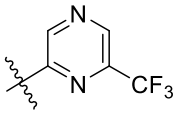
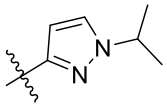
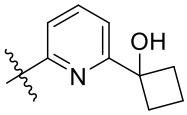
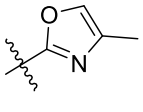
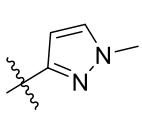
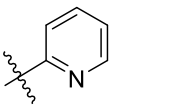
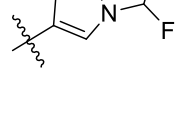
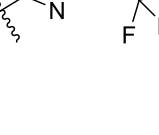
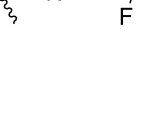
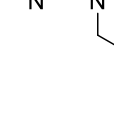

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

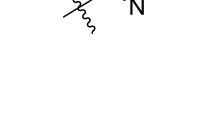
,

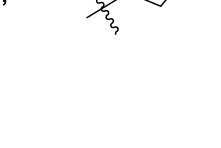
,

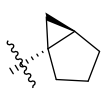
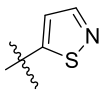
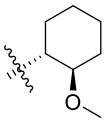
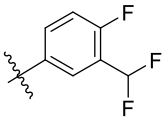
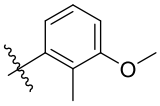
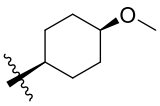
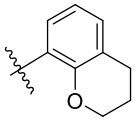
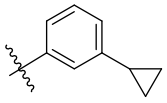
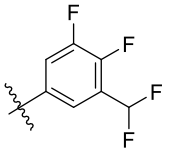
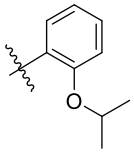
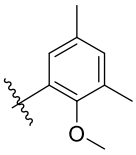
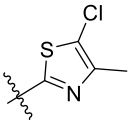
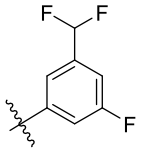
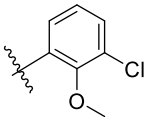
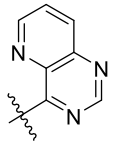
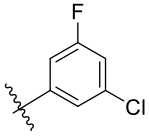
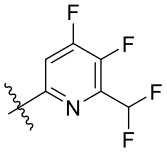
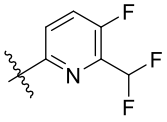
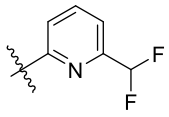
,

,

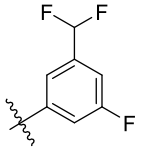
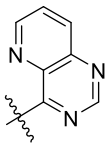
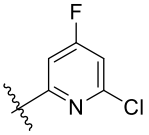





























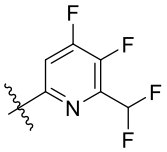
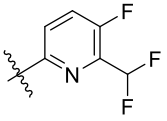
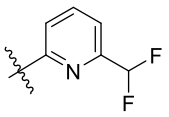




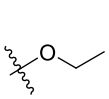
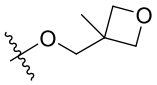
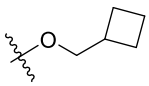
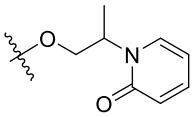

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

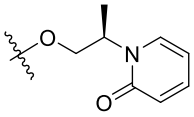
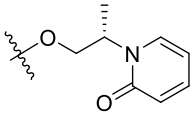
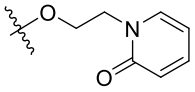
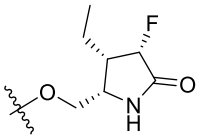
En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

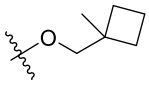
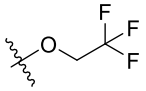
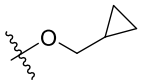
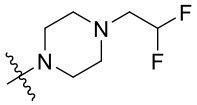

,

,

,

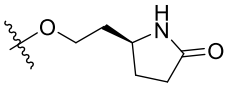
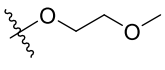
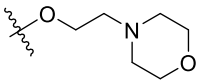
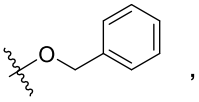

,

y

.

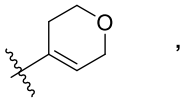
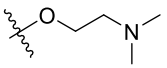
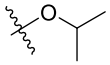
En una modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

 ,  ,  ,  ,

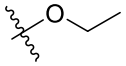
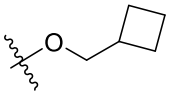
 ,  ,  ,  ,

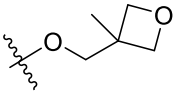
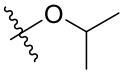
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  y  .

En una modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

 ,  ,  ,

 ,  y  .

Una modalidad de la invención incluye un método para disminuir la expresión o la actividad de IRAK4 o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de los polinucleótidos o polipéptidos IRAK4 que comprende administrarle a dicho sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la

enfermedad inflamatoria en el sujeto.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad pulmonar o una enfermedad de las vías respiratorias.

En una modalidad, la enfermedad pulmonar y la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona de síndrome de enfermedad respiratoria en adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, asma, tos crónica y rinitis alérgica.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria se selecciona de rechazo de trasplante, sepsis mediada por CD14, sepsis no mediada por CD14, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behcet, espondilitis anquilosante, sarcoidosis y gota.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, enfermedad cardiovascular, una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad de la piel, una enfermedad y afección oftálmica y una enfermedad ósea en un sujeto, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad autoinmunitaria, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad del sistema nervioso central, la enfermedad de la piel, la enfermedad y afección oftálmica y la enfermedad ósea en el sujeto.

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, esclerosis sistémica y síndrome de Sjogren.

En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes tipo 1.

En una modalidad, el cáncer se selecciona de macroglobulinemia de Waldenström, tumores sólidos, cáncer de piel y linfoma.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular se selecciona de apoplejía y ateroesclerosis.

En una modalidad, la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa.

En una modalidad, la enfermedad de la piel se selecciona de erupción cutánea, dermatitis de contacto, psoriasis y dermatitis atópica.

En una modalidad, la enfermedad ósea se selecciona de osteoporosis y osteoartritis.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad isquémica fibrótica, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad isquémica fibrótica del sujeto. En una modalidad, la enfermedad isquémica fibrótica se selecciona de apoplejía, lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda, lesión isquémica cardíaca, lesión hepática aguda y lesión isquémica del músculo esquelético.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar fibrosis luego del trasplante de órganos, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la fibrosis luego del trasplante de órganos en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad hipertensiva o diabética de órgano diana, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad hipertensiva o diabética de órgano diana en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad renal hipertensiva, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la enfermedad renal hipertensiva en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la IPF en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar esclerodermia o esclerosis sistémica, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la esclerodermia o esclerosis sistémica en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar cirrosis hepática, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata la cirrosis hepática en el sujeto.

Una modalidad de la invención incluye un método para tratar enfermedades fibróticas en donde se presentan lesiones tisulares y/o inflamación, el método comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante lo cual se trata enfermedades fibróticas en donde el sujeto presenta lesiones tisulares y/o inflamación. Las enfermedades fibróticas incluyen, por ejemplo, pancreatitis, peritonitis, quemaduras, glomerulonefritis, complicaciones de toxicidad por fármacos y cicatrización luego de infecciones.

La cicatrización de los órganos internos es un gran problema de salud a nivel mundial, lo cual es consecuencia de lesiones subclínicas al órgano durante un período de tiempo o como la secuela de una lesión grave aguda o inflamación. Todos los órganos pueden verse afectados por cicatrización y actualmente hay pocas terapias dirigidas específicamente a la evolución de la cicatrización. Existen cada

vez más pruebas que indican que la cicatrización por sí misma provoca un declive adicional en la función de los órganos, inflamación e isquemia tisular. Esto puede deberse de forma directa al depósito de la matriz fibrótica que altera el funcionamiento, tal como en cuanto a la contractibilidad y relajación del corazón y vasculatura, el inflado y desinflado alterado de los pulmones o al aumentar el espacio entre microvasculatura y células vitales del órgano que no recibieron nutrientes y al distorsionar la arquitectura tisular normal. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los miofibroblastos en sí mismos son células inflamatorias, las que generan citocinas, quimiocinas y radicales que promueven lesiones; y los miofibroblastos aparecen como consecuencia de una transición de células que normalmente cuidan y mantienen la microvasculatura, conocidas como pericitos. La consecuencia de esta transición de fenotipo es una microvasculatura inestable que lleva a la angiogénesis aberrante o rarificación.

La presente descripción hace referencia a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en órganos. Más particularmente, la presente descripción hace referencia a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en riñones.

Se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar como un antifibrótico, o se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño a causa de la fibrosis.

Además, se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño a causa de la fibrosis.

Además, se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritos en la presente se pueden usar como un antiinflamatorio, usado para tratar la inflamación.

Algunos ejemplos no taxativos de órganos incluyen: riñón, corazones, pulmones, estómago, hígado, páncreas, hipotálamo, estómago, útero, vejiga, diafragma, páncreas, intestinos, colon, entre otros.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, rectal, intratecal, tópica o intranasal.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho compuesto se administra sistémicamente.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho sujeto es un mamífero.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados, en donde dicho sujeto es un primate.

En determinadas modalidades, la presente invención hace referencia a los métodos antemencionados,

en donde dicho sujeto es un ser humano.

El compuesto y los intermedios descritos en la presente se pueden aislar y usarse como el compuesto *per se*. De manera alternativa, cuando se encuentra presente un resto con la capacidad de formar una sal, es posible aislar el compuesto o el intermedio y usarlo como su sal correspondiente. Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» hacen referencia a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las sales incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a sales que retienen las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de esta invención y que, típicamente, no son biológicamente, o desde otro punto de vista, indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Es posible preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas modalidades, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y

trometamina.

Las sales se pueden sintetizar mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales pueden ser preparadas mediante la reacción de formas ácidas libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o mediante la reacción de formas básicas libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Típicamente, dichas reacciones son llevadas a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, se desea el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando es posible. Es posible encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985) y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (**I**) se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y pueden existir como tales en distintas formas estereoisoméricas. Tal como se usan en la presente, las expresiones «un isómero óptico» o «un estereoisómero» hacen referencia a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros que son imágenes en espejo no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se usa para designar una mezcla racémica cuando corresponde. Cuando se designa la estereoquímica para los compuestos de la presente invención, un estereoisómero único con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales se designa mediante el uso del sistema RS convencional (por ejemplo, (1S,2S)); un estereoisómero único con configuración relativa conocida, pero con configuración absoluta desconocida, se designa con asteriscos (por ejemplo, (1R*,2R*)) y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS,2RS) como una mezcla racémica de (1R,2R) y (1S,2S); (1RS,2SR) como una mezcla

racémica de (1R,2S) y (1S,2R)). Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, se puede especificar la estereoquímica en cada carbono quiral, ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida se pueden designar (+) o (-) según la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en que giren el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. De manera alternativa, los compuestos resueltos se pueden definir por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes a través de HPLC quiral.

Algunos de los compuestos descritos en el presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Salvo que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan todos dichos estereoisómeros posibles, los que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los estereoisómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales (por ejemplo, se separan en columnas de cromatografía de HPLC o SFC quiral, tales como CHIRALPAK^{RTM} y CHIRALCEL ^{RTM}, disponibles en DAICEL Corp. con uso del solvente o la mezcla de solventes apropiados para lograr una buena separación). Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

FARMACOLOGÍA Y UTILIDAD

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de IRAK4 y pueden ser beneficiosos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y otras enfermedades adicionales.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección asociados a la modulación de IRAK4 en un sujeto, lo que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al sujeto.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno a causa de una deficiencia de actividad de IRAK4, el método comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I') o (I),

preferentemente un mamífero que necesita su tratamiento.

De acuerdo con la invención, una «dosis eficaz» o una «cantidad eficaz» del compuesto o la composición farmacéutica es la cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de enfermedades, trastornos o afecciones que se mencionan anteriormente.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con los métodos de la presente invención se pueden administrar mediante el uso de cualquier cantidad y vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de enfermedades, trastornos o afecciones que se mencionan anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se usan normalmente como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable). Tal como se usa en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye solventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio y similares) y similares, y combinaciones de estos, tal como lo entenderán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, «Remington's Pharmaceutical Sciences», 18.ª. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en la medida en que cualquier agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas o terapéuticas. A los efectos de la presente invención, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones se pueden preparar mediante el uso de procedimientos convencionales de mezcla y disolución. Por ejemplo, la sustancia de fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se describieron anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para ofrecer al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.

La composición farmacéutica (o formulación) a aplicar se puede envasar de diversas formas en función del método utilizado para la administración del fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un envase con la formulación farmacéutica depositada en su interior de forma adecuada. Los expertos en la técnica conocen muy bien los recipientes adecuados, que incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares.

El recipiente también puede incluir un sello de seguridad para evitar el acceso indebido al contenido del envase. De manera adicional, el recipiente cuenta con una etiqueta depositada en este que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención se formula generalmente para su uso como una administración parenteral u oral o, de manera alternativa, supositorios.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden elaborarse en una forma sólida (la que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (la que incluye, de modo no taxativo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes amortiguadores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y amortiguadores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o magnesio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, aluminosilicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos se pueden revestir con una película o con revestimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la invención en forma de comprimidos, obleas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para producir composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proveer preparaciones de sabor agradable y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes,

tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes desintegrantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones parenterales (por ejemplo, formulación intravenosa (IV)) son suspensiones o soluciones isotónicas acuosas. Las composiciones parenterales se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias con valor terapéutico. Las composiciones se preparan generalmente de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1-75% o contienen alrededor de 1-50% del ingrediente activo.

El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica de este para su uso en un sujeto (por ejemplo, ser humano) se suele administrar normalmente por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica de menos de o igual a alrededor de 100 mg/kg, 75 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 1,0 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,05 mg/kg o 0,01 mg/kg, pero preferentemente no menos de alrededor de 0,0001 mg/kg. Cuando se administra por vía intravenosa a través de una infusión, la dosificación puede depender de la velocidad de infusión en la que se administra una formulación IV. En general, la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la afección, el trastorno o la enfermedad individual o la gravedad de lo que se trata. Un médico, farmacólogo, doctor o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación que se mencionan anteriormente se pueden demostrar en ensayos in vitro e in vivo mediante el uso beneficioso de mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, mono u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo, ya sea por vía enteral,

parenteral, de manera beneficiosa por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre alrededor de 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varios estados de enfermedad o afecciones. El o los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación independientes) o secuencialmente.

Es posible administrar dos o más compuestos de forma simultánea, concurrente o secuencial. De manera adicional, la administración simultánea se puede llevar a cabo al mezclar los compuestos antes de su administración o al administrar los compuestos en el mismo momento, pero en sitios anatómicos diferentes o mediante el uso de vías de administración diferentes.

Las frases «administración concurrente», «administración conjunta», «administración simultánea» y «administrado de forma simultánea» significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de IRAK tal como se proporciona en el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar de forma secuencial o simultánea, en formas de dosificación independientes o combinadas en una forma de dosificación única. Por consiguiente, la presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones «administrado en combinación» o «terapia de combinación» significan que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de forma concurrente al mamífero en tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en momentos diferentes. Por lo tanto, cada componente se puede administrar de forma independiente, pero lo suficientemente cercanos entre sí como para proveer el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, los métodos de prevención y tratamiento descritos en la presente incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero, lo que incluye un ser humano, en una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación

con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad o afección deseadas, por ejemplo, afección inflamatoria, tal como lupus eritematoso sistémico. Ver también, T. Koutsokeras y T. Healy, «Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis», Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3), 173-174, por los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de lupus.

En particular, se contempla que es posible administrar los compuestos de la invención con los siguientes agentes terapéuticos: Los ejemplos de agentes con los que es posible combinar las combinaciones de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para HIV, tal como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de esclerosis múltiple (MS) tales como Tecfidera® y beta interferón (por ej., Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores de T F, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes de inmunomodulación e inmunosupresión tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores del canal iónico, riluzol y agentes contra el Parkinson; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de afecciones del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética, tales como inhibidores de citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores de CYP3 A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir), y agentes para el tratamiento de desórdenes de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

En determinadas modalidades, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de estas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un ARNip terapéutico.

Dichos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una terapia de combinación provista, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De manera alternativa, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden proporcionar simultáneamente, secuencialmente o con un período de tiempo entre sí,

normalmente dentro de las cinco horas de distancia entre sí.

DEFINICIONES

Tal como se usan en la presente, los términos «paciente», «sujeto» e «individuo» se pueden utilizar de manera intercambiable y se refieren a un ser humano o mamífero no humano. El término incluye mamíferos, tales como seres humanos. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también hace referencia, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas modalidades, el sujeto es un primate. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utilizan en la presente, «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» hacen referencia a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad dado, o a una reducción significativa en la actividad de referencia de un proceso o actividad biológica.

Tal como se usan en la presente, las expresiones «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno hacen referencia al control y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Tal como se usa en la presente, la expresión «accidente cerebrovascular» tiene el significado que normalmente se acepta en la técnica. El término puede hacer referencia, en sentido amplio, al desarrollo de déficits neurológicos asociados al flujo sanguíneo alterado independientemente de la causa. Las posibles causas incluyen, de modo no taxativo, trombosis, hemorragia y embolia. La expresión «accidente cerebrovascular isquémico» hace referencia, más específicamente, a un tipo de accidente cerebrovascular de alcance limitado y causado por un bloqueo del flujo sanguíneo.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho tratamiento beneficiaría biológicamente, médicamente o en cuanto a calidad de vida a dicho sujeto (preferentemente, un ser humano).

Tal como se usa en la presente, la expresión «administrar de forma conjunta» hace referencia a la presencia de dos agentes activos en la sangre de un individuo. Los agentes activos que se administran de forma conjunta se pueden administrar de forma concurrente o secuencial.

Las expresiones «terapia de combinación», «en combinación con» o «combinación farmacéutica» hacen referencia a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descritos en la presente descripción. Dicha administración comprende la administración conjunta de estos agentes terapéuticos en una forma sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única con una relación fija de ingredientes activos. De manera alternativa, dicha administración

abarca la administración conjunta en envases múltiples o independientes (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico administrado antes, de forma concurrente o secuencial uno con respecto al otro sin límites de tiempo específicos. En cada caso, el régimen de tratamiento proporciona efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para tratar las afecciones o trastornos descritos en la presente.

Tal como se usa en la presente, la expresión «opcionalmente sustituido» se usa de manera intercambiable con la expresión «sustituido o no sustituido». En general, la expresión «opcionalmente sustituido» hace referencia al remplazo de radicales de hidrógeno en una estructura determinada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen en las definiciones y en la descripción de los compuestos y los ejemplos de estos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente que se selecciona de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición.

Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo C_{1-5}» hace referencia a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, de 1 a 5 átomos de carbono. Las expresiones «alquilo C_{1-4}», «alquilo C_{1-3}» y «alquilo C_{1-2}» se deben interpretar en consecuencia. Los ejemplos representativos de «alquilo C_{1-5}» incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y neopentilo. De manera similar, la parte de alquilo (es decir, el resto alquilo) de un alcoxi tiene la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está «opcionalmente sustituido», el alcano radical o resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente, uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno, tal como percloro o perfluoroalquilos). «Alquilo sustituido con halo» hace referencia a un grupo alquilo con al menos una sustitución de halógeno.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C_{1-4}» hace referencia a un resto alquilo ramificado o no ramificado completamente saturado unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo --O-- alquilo C_{1-4} en donde alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente). Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Preferentemente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1-4 carbonos, más preferentemente, alrededor de 1-2 carbonos. La expresión «alcoxi C_{1-2}» se debe interpretar en consecuencia.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}» hace referencia a un grupo alquilo C_{1-4} tal como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza

con un alcoxi C_{1-4}. El grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} está conectado a través del resto de la molécula descrita en la presente a través del grupo alquilo.

«Halógeno» o «halo» puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilo C_{1-4} sustituido con halo» o «halo-alquilo C_{1-4}» hace referencia a un grupo alquilo C_{1-4}, tal como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halo. El grupo halo-alquilo C_{1-4} puede ser monohalo-alquilo C_{1-4}, dihalo-alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4} que incluye perhalo-alquilo C_{1-4}. Un monohalo-alquilo C_{1-4} puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor en el grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo C_{1-4} y polihalo-alquilo C_{1-4} pueden tener dos o más de átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes en el alquilo. Usualmente, el polihalo-alquilo C_{1-4} contiene hasta 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no taxativos de halo-alquilo C_{1-4} incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalo-alquilo C_{1-4} hace referencia a un grupo alquilo C_{1-4} que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C_{1-4} sustituido con halo» o «halo-alcoxi C_{1-4}» hace referencia al grupo alcoxi C_{1-4}, tal como se define en la presente anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halo. Los ejemplos no taxativos de alcoxi C_{1-4} sustituido con halo incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi y dicloropropoxi y similares.

Tal como se usan en la presente, los términos «hidroxilo» o «hidroxi» hacen referencia al grupo -OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi» hace referencia a un grupo alquilo C_{1-4}, tal como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un átomo de hidroxilo. El grupo alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi puede ser monohidroxi-alquilo C_{1-4}, dihidroxi-alquilo C_{1-4} o polihidroxi-alquilo C_{1-4} que incluye perhidroxi-alquilo C_{1-4}. Un monohidroxi-alquilo C_{1-4} puede tener un grupo hidroxilo en el grupo alquilo. Los grupos dihidroxi-alquilo C_{1-4} y polihidroxi-alquilo C_{1-4} pueden tener dos o más de grupos hidroxilo iguales o una combinación de grupos hidroxilo diferentes en el alquilo. Usualmente, el grupo polihidroxi-alquilo C_{1-4} contiene hasta 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 grupos hidroxi. Los ejemplos no taxativos de alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi incluyen hidroxi-metilo, dihidroxi-metilo, pentahidroxi-etilo, dihidroxietilo y dihidroxipropilo. Un grupo perhidroxi-alquilo C_{1-4} hace referencia a un grupo alquilo C_{1-4} que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de hidroxi.

El término «oxo» (=O) hace referencia a un átomo de oxígeno conectado a un átomo de carbono o azufre mediante un enlace doble. Los ejemplos incluyen grupos carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (--C(O)--, --S(O)-- o --$S(O)_2$--) tales como, un grupo cetona, aldehído, o parte de un ácido, éster, amida, lactona o lactama y similares.

La expresión «arilo o arilo C_{6-10}» hace referencia a restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros con un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o fusionado (por ejemplo, naftaleno). Un grupo arilo típico es el grupo fenilo.

La expresión «anillo carbocíclico completamente o parcialmente saturado» hace referencia a un anillo de hidrocarburo no aromático que está parcialmente o completamente saturado y puede existir como un anillo único, un anillo bicíclico (que incluye anillos carbocíclicos fusionados, espirales o puenteados) o un anillo espiral. A menos que se especifique de otro modo, el anillo carbocíclico generalmente contiene 4 a 7 miembros de anillo.

La expresión «cicloalquilo C_{3-6}» hace referencia a un anillo carbocíclico que está completamente saturado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

La expresión «cicloalquilo C_{3-6} completamente o parcialmente saturado» hace referencia a un anillo carbocíclico que está completamente saturado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) o parcialmente saturado (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo).

Las expresiones «heterociclo de 4 a 7 miembros» o «heterociclo C_{4-7}» hace referencia a un anillo monocíclico que está completamente saturado que tiene de 4 a 7 átomos de anillo que contienen de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de forma independiente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Un grupo «heterociclo C_{4-7}» incluye oxtanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo 1,1 dióxido, tetrahidro-tiopirano 1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo. En algunas modalidades, un grupo «heterociclo C_{4-7}» contiene al menos un átomo anular de oxígeno. En algunas modalidades, un grupo «heterociclo C_{4-7}» se selecciona de oxtanilo, tetrahidrofuranilo, 1,4-dioxanilo y tetrahidropiranilo.

Las expresiones «heterociclo completamente o parcialmente saturado» o «heterociclo de 4 a 7 miembros completamente o parcialmente saturado» hacen referencias a un anillo no aromático que se encuentra parcial o completamente saturado y puede existir como un anillo único, anillo bicíclico (que incluye anillos heterocíclicos fusionados) o un anillo espiral. Salvo que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos) seleccionados de forma independiente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo

heterocíclico se encuentra fusionado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo).

Tal como se usa en la presente, la expresión «espiral» o «sistema de anillo heterobicíclico de 5 a 10 miembros espiro» significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo común. Los ejemplos de anillos espirales incluyen oxaespiro[2.4]heptanilo, 5-oxaespiro[2.4]heptanilo, 4-oxaespiro[2.4]heptano, 4-oxaespiro[2.5]octanilo, 6-oxaespiro[2.5]octanilo, oxaespiro[2.5]octanilo, oxaespiro[3.4]octanilo, oxaespiro[biciclo[2.1.1]hexano-2,3'-oxetan]-1-ilo, oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, -oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo, 7-azaspiro[3.5]nonano, 2,6-diazaspiro[3.4]octano, 8-azaspiro[4.5]decano, 1,6-diazaspiro[3.3]heptano, 5-azaspiro[2.5]octano, 4,7-diazaspiro[2.5]octano, 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión «cicloalquilo de 3 a 8 miembros espiro» significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de anillos cicloalquilo de 3-8 miembros espiro incluyen espiro[2.5]octano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[3.4]octano y similares.

Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y similares.

Las expresiones «heterociclo fusionado» o «sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» o «sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros» hace referencia a dos sistemas de anillo que comparan dos átomos de anillo adyacentes y al menos uno de los sistemas de anillo contiene un átomo anular que es un heteroátomo seleccionado de O, N y S. Los ejemplos de heterociclos fusionados incluyen grupos completamente o parcialmente saturados y heteroarilos bicíclicos, tales como 1,3-dihidroisobenzofurano, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentano, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona cromano e isocromano, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 3,8 diazabiciclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 1H-pirazol, 2,5-

diazabiciclo[2.2.1]heptano, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano o 3-azabiciclo[3.1.0]hexano. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico se encuentra fusionado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina y similares). En algunas modalidades, el «sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, tal como pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 1,6-naftiridina y 1,5-naftiridina.

Tal como se usa en la presente, la expresión «sistema de anillo bicíclico fusionado de 7 a 10 miembros» hace referencia a un resto carbocíclico de 7 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del carbociclo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano y 2,3-dihidro-1H-indeno.

Tal como se usa en la presente, la expresión «anillo carbocíclico puenteado» hace referencia a un resto cíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del carbociclo (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo [2.2.1] heptano y biciclo [3.2.1] octano).

Tal como se usa en la presente, la expresión «anillo heterocíclico puenteado» hace referencia a un resto heterocíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del heterociclo que contiene al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema de anillo cíclico de 5 a 10 miembros. Los ejemplos de «anillo heterocíclico puenteado» incluyen, de modo no taxativo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano, y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano.

El término «heteroarilo» hace referencia a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) en un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, y similares) o dentro de un sistema de anillo aromático de 9 a 10 miembros (por ejemplo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo y similares).

Las expresiones «heteroarilo de 5 a 6 miembros» o «heteroarilo C_{5-6}» hace referencia a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) dentro de un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo,

triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, y tiazolilo. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de piridinilo, pirimidinilo, 2H-1,2,3-triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo y tienilo. Las expresiones «heteroarilo de 9 a 10 miembros» o «heteroarilo C_{9-10}» hace referencia a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) dentro de un sistema de anillo aromático fusionado de 9 a 10 miembros. En algunas modalidades, un «heteroarilo de 9 a 10 miembros» se selecciona de indolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo, y 1,5-naftiridinilo. En algunas modalidades, un «heteroarilo de 9 a 10 miembros» se selecciona de pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, y 2H-indazolilo.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» indica que la sustancia, composición o dosificación debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes comprendidos en una formulación y/o el mamífero que se trata con estos.

Salvo se especifique de otra manera, la expresión «compuestos de la presente invención» hace referencia a los compuestos de fórmula (I') o (I), así como también a todos los estereoisómeros (los que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, compuestos etiquetados isotópicamente (los que incluyen sustituciones de deuterio) y los restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando un resto se encuentra presente y tiene la capacidad de formar una sal, entonces las sales también se incluyen, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usan en la presente, se entenderá que los términos «un», «una», «el», «la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que el uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones ilustrativas (por ejemplo, «tal como») que se proporcionan en la presente meramente ilustre mejor la invención, y esto no implica una limitación al alcance de la invención que de otro modo se reivindica.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero se encuentra en la configuración R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero se encuentra en la configuración S.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración R S.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración S R.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero se encuentra en la configuración S.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de los Ejemplos, en donde el compuesto tiene uno o dos estereocentros, como una mezcla racémica.

También es posible que los intermedios y los compuestos de la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, y todas dichas formas se encuentran comprendidas en el alcance de la invención. Las expresiones «tautómero» o «forma tautomérica» hacen referencia a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones cetoenólicas e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto imidazol, donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

En una modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma libre. En otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal. En otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido. En aun otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I) como se define en la presente, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a un compuesto de fórmula (I') o (I), tal como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En incluso otra modalidad, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad adicional, la invención hace referencia a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos de la presente invención, lo que incluye sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o por diseño solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (lo que incluye agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» hace referencia a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (lo que incluye sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se conocen por ser inocuas para el destinatario, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término «hidrato» hace referencia al complejo en el que la molécula del solvente es agua.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I') o (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen pulverización, calentamiento, cosublimación, cofundición o poner los compuestos de fórmula (I) en solución en contacto con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I') o (I).

Los compuestos de la presente invención, que incluye sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos muy conocidos en la técnica química, particularmente en virtud de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están disponibles de manera general a través de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente mediante el uso de métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., se preparan mediante métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», tomos 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

La reducción, oxidación u otra funcionalización de compuestos de fórmula (I) adicional opcional, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos que conocen los expertos en la técnica. Conforme al alcance de este texto, únicamente se designa «grupo protector» un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, a

menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en bibliografía de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en The Peptides; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en «Methoden der organischen Chemie» (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4.ª edición, tomo 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 y en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, «Aminosauren, Peptide, Proteine» (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, de manera alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo que forma sales se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera usual, por ejemplo, al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en los isómeros ópticos o geométricos sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

En el caso de los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de estas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos que son del conocimiento de los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto activo ópticamente adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), lo cual separa los diastereómeros y convierte (por ejemplo, hidroliza) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral disponible en el mercado.

La invención también incluye cualquier variante de los procesos de la presente, en los cuales los

componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan más adelante brindan vías posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Se puede encontrar una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de ejemplos que se encuentra más adelante. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, es posible sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados con los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente en virtud de la presente descripción utilizando química convencional conocida por los expertos en la técnica.

MÉTODOS GENERALES

Se analizaron o se purificaron los compuestos de los ejemplos de acuerdo con uno de los métodos de purificación a los que se hace referencia más adelante, a menos que se describa de otra forma.

En los casos en los que se usa TLC preparativa o cromatografía en gel de sílice, un experto en la técnica podría seleccionar cualquier combinación de solventes para purificar el compuesto deseado. La cromatografía en columna de gel de sílice se llevó a cabo con gel de sílice 20−40 µM (tamaño de partícula), 250−400 mesh o 400− 632 mesh con Teledyne ISCO Combiflash RF o Grace Reveleris X2 con sistemas de purificación ELSD o nitrógeno presurizado (~10-15 psi) para guiar el solvente a través de la columna (cromatografía ultrarrápida).

En donde se usó una columna de SCX, las condiciones de elución son MeOH seguido de amoníaco metanólico.

Salvo cuando se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. En los casos indicados, se concentraron las soluciones y mezclas de reacción mediante evaporación giratoria al vacío.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Se registraron datos de ESI-MS (también mencionada en la presente como «MS») con HPLC Waters System (HPLC Acquity y un espectrómetro de masas Micromass ZQ). Todas las masas informadas son m/z de los iones originales protonados, a menos que se indique lo contrario.

<u>LC/MS:</u>

Se disuelve una mezcla en un solvente adecuado tal como MeCN, dimetilsulfóxido (DMSO) o MeOH, y se inyecta directamente en la columna con un dispositivo de preparación de muestras automático. El

análisis usó uno de los métodos siguientes: (1) método ácido (tandas de 1,5, 2, 3,5, 4 o 7 minutos, vea más detalles en la sección sobre LCMS ácida que se encuentra más adelante y la cual se lleva a cabo en BEH de UPLC Waters Acquity, serie 2010 Shimadzu o Shimadzu 2020. (Ionización de MS: ESI) equipado con una columna C18 (2,1 mm × 30 mm, 3,0 mm o 2,1 mm × 50 mm, C18, 1,7 µm), elución con 1,5 mL/4 L de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (solvente A) y 0,75 mL/4 L de TFA en MeCN (solvente B) o (2) método básico (3, 3,5, tandas de 7 minutos, vea detalles adicionales en la sección de LCMS básica que se encuentra más adelante: se lleva a cabo en BEH de UPLC de Waters Acquity o serie 2020 Shimadzu (ionización MS: ESI), equipado con una columna XBridge Shield RP18 de 5 um (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm i.d.) o una columna 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm, con elución con 2 mL/4 L de $NH_3.H_2O$ en agua (solvente A) y MeCN (solvente B).

La invención también incluye cualquier variante de los procesos de la presente, en los cuales los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

HPLC analítica

HPLC ácida: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadza 20A con una columna ultimate C18 3,0 x 50 mm, 3 µm que eluye con 2,75 mL/4L de TFA en agua (solvente A) y 2,5 mL/4L de TFA en acetonitrilo (solvente B) mediante los siguientes métodos:

Método A: uso del siguiente gradiente de elución 0% - 60% (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

Método B: uso del siguiente gradiente de elución 10% - 80% (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30% - 90% (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm.

HPLC básica: Se llevó a cabo en un instrumento Shimadza 20A con una columna Xbrige Shield RP-18, 5 um, 2,1 x 50 mm que eluye con 2 mL/4 L de NH3H2O en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B), mediante los siguientes métodos:

Método D: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene en 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos.

Método E: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene

en 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos.

Método F: con el siguiente gradiente de elución 30%-90% (solvente B) durante 4,0 minutos y se mantiene en 60% durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos.

LCMS analítica

LCMS ácida: Se lleva a cabo en un instrumento Shimadza serie 2010, Shimadza serie 2020 o Waters Acquity UPLC BEH. (Ionización de MS: ESI), equipado con una columna C18 (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm), que eluye con 1,5 mL/4L de TFA en agua (solvente A) y 0,75 mL/4L de TFA en acetonitrilo (solvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 1,5 minutos:

Método general: con el siguiente gradiente de elución 5%-95% (solvente B) durante 0,7 minutos y se mantiene en 95% durante 0,4 minutos a una velocidad de flujo de 1,5 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 2 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60% durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60% durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: con el siguiente gradiente de elución 30%-90% (solvente B) durante 0,9 minutos y se mantiene en 60% durante 0,6 minutos a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método de 3,5 minutos:

Condiciones iniciales, solvente A-95%: solvente B-5%; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a solvente A-5%: solvente B-95% entre 0,1-3,25 min; mantener a solvente A-5%:solvente B-95% entre 3,25-3,5 min. Conjunto de diodos/detección MS.

Métodos de 4 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: con el siguiente gradiente de elución 30%-90% (solvente B) durante 3 minutos y se mantiene

en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Métodos de 7 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: con el siguiente gradiente de elución 30%-900% (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

LCMS básica: Se lleva a cabo en un instrumento Shimadza serie 2020 o Waters Acquity UPLC BEH (ionización MS: ESI), equipado con una columna XBridge Shield RP18, 5um (2,1 mm x 30 mm, 3,0 mm i.d.) o 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm, que eluye con 2 mL/4L de NH3•H2O en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B) con los métodos a continuación:

Métodos de 3 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 2 minutos y se mantiene en 60% durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 2 minutos y se mantiene en 60% durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30% - 90% (solvente B) en 2 minutos y mantener al 60% durante 0,48 minutos a una velocidad de flujo de 1 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método de 3,5 minutos:

Condiciones iniciales, solvente A-95%: solvente B-5%; mantener a inicial de 0,0-0,1 min; aumento lineal a solvente A-5%: solvente B-95% entre 0,1-3,25 min; mantener a solvente A-5%:solvente B-95% entre 3,25-3,5 min. Conjunto de diodos/detección MS.

Métodos de 7 minutos:

Método A: con el siguiente gradiente de elución 0%-60% (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y

254 nm.

Método B: con el siguiente gradiente de elución 10%-80% (solvente B) durante 6 minutos y se mantiene en 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Método C: uso del siguiente gradiente de elución 30% - 90% (solvente B) en 6 minutos y mantener al 60% durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minutos. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm.

Separación analítica mediante SFC

Instrumento: SFC analítica UPC2 Waters (SFC-H). Columna: ChiralCel OJ, 150×4,6 mm I.D., 3 µm. Fase móvil: A: CO2 y B: etanol (DEA 0,05%). Gradiente: B 40%. Velocidad de flujo: 2,5 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de columna: 35 °C. Longitud de onda: 220 nm

Purificación con HPLC preparativa

Método general: Se llevó a cabo una HPLC preparativa en un Gilson UV/VIS-156 con detección UV a 220/254 nm de extracción automática Gilson 281.

Condición ácida: Se usaron dos sistemas de clasificación ácidos: ácido clorhídrico y ácido fórmico.

Método A: Ácido clorhídrico: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 um, gradiente utilizado 0-100% de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (HCl 0,05%).

Método B: Ácido fórmico: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um, gradiente utilizado 0-100% de acetonitrilo con agua y el ácido correspondiente (ácido fórmico 0,225%). Se optimizó la forma del gradiente para separaciones individuales.

Condición neutra: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um, gradiente utilizado 0-100% (agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN). Se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

Condición básica: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 um, gradiente utilizado 0-100% de agua (NH_3H_2O 0,04% + NH_4HCO_3 10mM)-acetonitrilo. Se optimizó la forma de gradiente para separaciones individuales.

Condiciones de HPLC preparativa

Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm; 4 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H_2O

Modificador: HCO_2H al 0,225%

Gradiente (% orgánico): 0-100% optimizado para cada ejemplo

Columna: Sunfire C18 100 x 19 mm, 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H_2O

Modificador: TFA al 0,1%

Gradiente (% orgánico): 5-95% optimizado para cada ejemplo.

Columna: Sunfire C18 100 x 19 mm, 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H_2O

Gradiente (% orgánico): 5-95% optimizado para cada ejemplo.

Columna: XBridge C18 100 x 19 mm; 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H_2O

Modificador: NH_4OH al 0,1%

Gradiente (% orgánico): 0-100% optimizado para cada ejemplo.

Columna: XSelect C18 50 x 30 mm; 5 µm

Fase móvil A: MeCN

Fase móvil B: H_2O

Modificador: NH_4OH al 0,1%

Gradiente (% orgánico): 0-100% optimizado para cada ejemplo.

Detectores: Gilson UV/VIS-156 con detección UV a 220/254 nm, recolección automática Gilson 281, con métodos ácidos, básicos y neutros. En el caso de recolección de picos por masa, se usó un detector de masa ACQUITY QDa (Waters Corporation).

Purificación con SFC preparativa

Instrumento: SFC preparativa MG III (SFC-1). Columna: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 5 µm. Fase móvil: A: CO2 y B: etanol (NH3H2O al 0,1%). Gradiente: B 50%. Velocidad de flujo: 40 mL/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura de columna: 38 °C. Longitud de onda: 220 nm. Extensión de ciclo: ~8 min.

Columna: Chiralpak AD-H; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40% (EtOH + DEA al 0,1%)/CO_2

Columna: Chiralpak IA; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40% (MeOH + DEA al 0,1%)/CO_2

Columna: Chiralpak IB; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40% (EtOH + DEA al 0,1%)/CO_2

Columna: Chiralpak AD-H; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 40% (EtOH + NH_4OH al 0,1%)/CO_2

Columna: Chiralpak OJ-H; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 30% (EtOH + NH_4OH al 0,1%)/CO_2

Columna: Chiralpak OD; 250 mm x 30 mm, 5 µm; 35% (EtOH + NH_4OH al 0,1%)/CO_2

1H-NMR

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H fueron coherentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los espectros de RMN de 1H se registraron en dispositivos Bruker Avance III HD 500 MHz, Bruker Avance III 500 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Varian-400 VNMRS o Varian-

400 MR. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se expresan como partes por millón con respecto a tetrametilsilano (para ^{1}H-RMN) con abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales. Por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; m, multiplete; br, amplio. Las siguientes abreviaturas se han utilizado para solventes comunes: $CDCl_3$, cloroformo deuterado; DMSO-d_6, hexadeuterodimetilsulfóxido; y MeOH-d_4, metanol deuterado. En los casos en los que es adecuado, es posible registrar tautómeros en los datos de RMN y algunos protones intercambiables pueden no ser visibles.

Usualmente, es posible preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los esquemas que se brindas más adelante. En los ejemplos siguientes se ilustra la invención sin limitar su alcance. A continuación, se describen métodos para preparar dichos compuestos.

Abreviaturas:

Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las que se indican a continuación:

AcOH significa ácido acético;	Min: minutos
Ac. significa acuoso;	m/z: relación entre masa y carga
Ar significa argón;	Bn significa bencilo;
BINAP significa (±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno;	Boc significa *terc*-butoxicarbonilo;
LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas	MeOH: metanol
br significa amplio;	nBuOH significa n-butanol;
*t*BuOH significa terc-butanol;	n-BuLi significa n-butil-litio;
HRMS: espectrometría de masas de alta resolución	$Pd_2(dba)_3$ significa Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
°C significa grados Celsius;	$CHCl_3$ significa cloroformo;
$CDCl_3$ significa cloroformo deuterado;	CDI significa 1,1'-carbonildiimidazol;
ESI: ionización por electropulverización	MeCN: acetonitrilo
CO significa monóxido de carbono;	$(COCl)_2$ significa cloruro de oxalilo;
Cs_2CO_3 significa carbonato de cesio;	δ significa desplazamiento químico;

d significa doblete;	dd significa doble doblete;
DABAL-Me_3 significa aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano;	DMSO-d_6 significa sulfóxido de hexadeuterodimetilo;
DCM: diclorometano	DMAP significa 4-(dimetilamino)piridina
Et significa etilo;	DMF: dimetilformamida
Et_2O significa éter dietílico.	
EtOH: etanol	EtOAc significa acetato de etilo;
Eqiv. significa equivalente;	DMSO: dimetilsulfóxido
g significa gramo;	F-TEDA significa N-clorometil-N′-fluorotrietilenodiamonio bis(tetrafluoroborato);
HATU significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	HBr significa bromuro de hidrógeno;
Na_2SO_3: sulfito de sodio;	$Pd(OAc)_2$: acetato de paladio(II)
HCl significa ácido clorhídrico;	HCO_2H significa ácido fórmico;
Hex significa hexano;	
^{1}HNMR significa resonancia magnética nuclear de protones;	HOAt significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
DIPEA significa diisopropiletilamina;	SCX: absorbente de intercambio catiónico fuerte, reactivo de purificación de fase sólida
T3P®: solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido	N2 o N_2 etilamina nitrógeno
HPLC significa cromatografía líquida a presión elevada;	h significa hora;
K_2CO_3 significa carbonato de potasio;	mL significa mililitros;

$KHSO_4$ significa bisulfato de potasio;	min significa minutos;
KI significa yoduro de potasio;	mmol significa milimol;
KOH significa hidróxido de potasio;	Reactivo de Mukaiyama significa 2-cloro-1-metilpiridinio yoduro;
K_2OsO_4 significa osmato de potasio (VI);	MTBE significa éter metílico de terc-butilo;
L significa litro;	M/V significa relación entre masa y volumen;
LCMS significa cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas;	
LiBr significa bromuro de litio;	
LiOH significa hidróxido de litio;	$NaBH_3CN$ significa cianoborohidruro de sodio;
m significa multiplete;	MsCl significa cloruro de metanosulfonilo;
Na significa yoduro de sodio;	NCS significa N-clorosuccinimida
NaOEt significa etóxido de sodio;	
M significa molar;	Na_2CO_3 significa carbonato de sodio;
Me significa metilo;	NaH significa hidruro de sodio;
MeCN significa acetonitrilo;	$NaHCO_3$ significa bicarbonato de sodio;
MeOH significa metanol;	NaI significa yoduro de sodio;
MeOH-d_4 metanol deuterado;	NaOH significa hidróxido de sodio;
mg significa miligramo;	Na_2SO_4 significa sulfato de sodio;
$MgSO_4$ significa sulfato de magnesio;	NH_3 significa amoníaco;
MS m/z significa pico de espectro de masas; NH_4HCO_3 significa bicarbonato de	NH_4Cl significa cloruro de amonio; NH_4OH significa hidróxido de amonio;

amonio;	
OMs significa mesilato;	PE significa éter de petróleo;
OTs significa tosilato;	$Pd(dppf)Cl_2$ significa [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);
$Pd(OAc)_2$ acetato de paladio;	PrCN significa butironitrilo;
$Pd(PPh_3)_4$ significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0);	ta significa temperatura ambiente;
q significa cuarteto;	sat. significa saturado;
s significa singlete;	sol. significa solución;
SFC significa cromatografía de fluidos supercríticos;	t significa triplete;
STAB significa triacetoxiborohidruro de sodio;	
TFA significa ácido trifluoroacético;	t-BuONa significa *terc*-butóxido de sodio;
TEA significa trietilamina;	TBDMS significa terc-butildimetilsililo;
TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio;	T3P® significa solución de anhídrido propilfosfónico;
TLC significa cromatografía de capa fina;	THF significa tetrahidrofurano;
$TMSCHN_2$ significa (trimetilsilil)diazometano;	TMS significa trimetilsililo;
µmol significa micromol;	µL significa microlitros;
Xantphos significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;	XPhos significa 2-diciclohexilfosfino-2’,4’,6’-triisopropilbifenilo;
XantPhos-Pd-G3 significa [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato;	D_2O significa agua deuterada;

BOP: Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;	NBS: N-bromosuccinimida;
$Zn(CN)_2$ significa cianuro de zinc;	ABPR: regulador de contrapresión automático;
MBPR: regulador de contrapresión manual;	DEA: dietilamina;
PE: éter de petróleo	MHz significa mega Hertz;
NIS: N-yodosuccinimida;	TFA: ácido 2,2,2-trifluoroacético
NaHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de sodio;	t-BuOK: terc-butóxido de potasio.

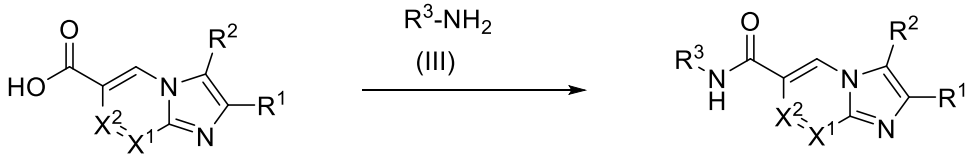
Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan más adelante brindan vías posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Se puede encontrar una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de ejemplos que se encuentra más adelante. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, es posible sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados con los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente en virtud de la presente descripción utilizando química convencional conocida por los expertos en la técnica.

ESQUEMAS

Los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 proporcionan posibles vías para producir compuestos de fórmula (I).

Esquema 1:

De acuerdo con un primer proceso, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmulas (II) y (II), tal como se ilustra en el Esquema 1.



(II) (I)

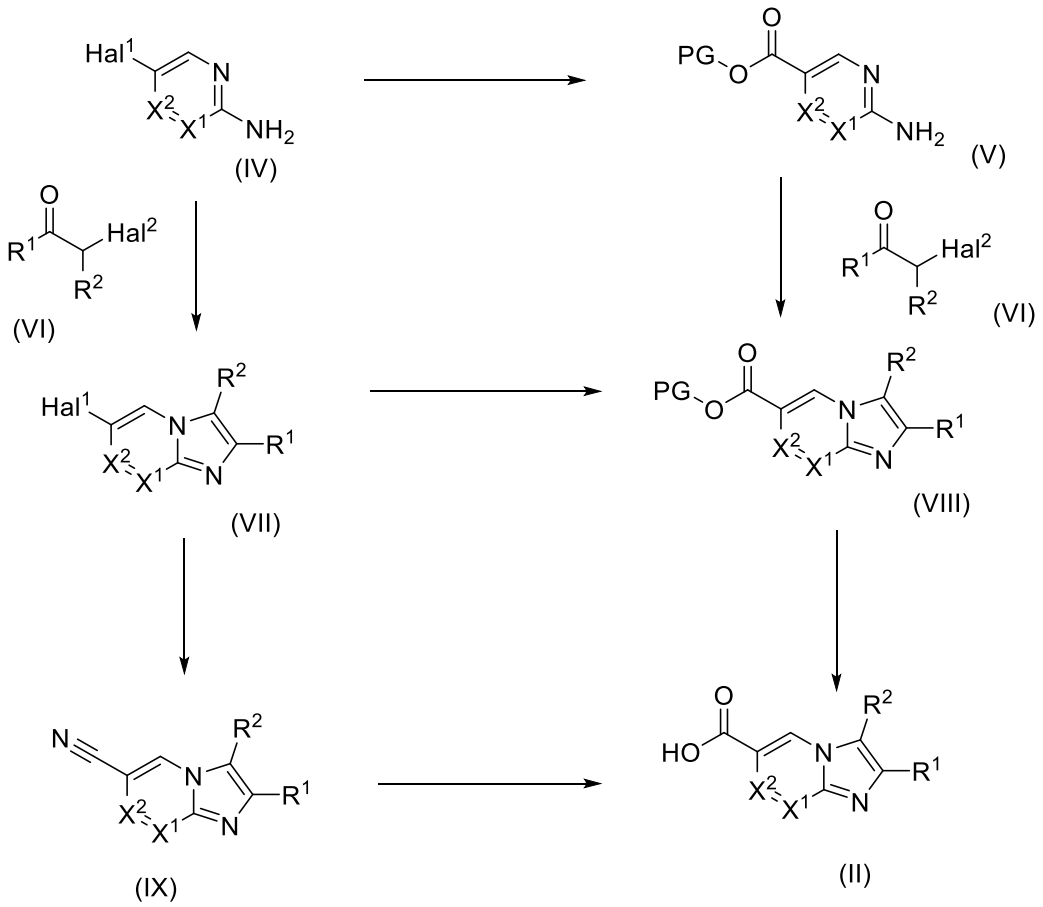
Esquema 1

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la formación de un enlace amida del ácido de

fórmula (II) y la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado y una base orgánica en un solvente aprótico polar adecuado. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del ácido de fórmula (II) con la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento, preferentemente, T3P®, HATU, CDI, HOAt en presencia de EDC, reactivo de Mukaiyama o MsCl, opcionalmente, en presencia de N-metil imidazol, en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA, DIPEA o piridina, o una base fuerte tal como tBuONa, opcionalmente, en un solvente adecuado, tal como DMF, DMSO, EtOAc o MeCN entre ta y la temperatura de reflujo de la reacción y, opcionalmente, en presencia de radiación de microondas.

Esquema 2:

De acuerdo con un segundo proceso, pueden prepararse compuestos de fórmula (II) a partir de compuestos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX), tal como se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2

Hal^1 es halógeno, preferentemente, Br o I

Hal^2 es halógeno, preferentemente, Cl o Br

PG es un grupo protector de ácido carboxílico, típicamente, es alquilo C_1-C_4 o fenilo y, preferentemente, es Me, Et, isopropilo o fenilo.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir del bromuro de fórmula (IV) mediante una reacción de carbonilación catalizada por paladio, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base orgánica y un alcohol adecuado a una temperatura elevada y una atmósfera de CO. Cuando el PG es metilo o etilo, las condiciones preferidas comprenden la reacción del bromuro de fórmula (IV) en una atmósfera de CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(OAc)_2$, con un ligando a base de fosfina tal como PPh_3, una base orgánica tal como TEA en un solvente tal como MeOH o EtOH entre 80 y 100 °C. De manera alternativa, cuando el PG es fenilo, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir del bromuro de fórmula (IV) mediante una reacción catalizada por paladio con formiato de fenilo, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como Xantphos Pd-G3, o un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(OAc)_2$ con un ligando a base de fosfina tal como BINAP o XantPhos, una base orgánica tal como TEA, en un solvente tal como MeCN entre 80 y 100 °C.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de la amina de fórmula (IV) y la halocetona de fórmula (VI) mediante una reacción de condensación/ciclización. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de la amina de fórmula (IV) con la halocetona de fórmula (VI), opcionalmente, en presencia de una base inorgánica adecuada tal como K_2CO_3 o $NaHCO_3$ y, opcionalmente, en presencia de un catalizador tal como KI, en un solvente prótico adecuado tal como MeOH, EtOH, n-BuOH, t-BuOH, MeCN o MeCN/tolueno a temperatura elevada, típicamente, entre 60 a 100 °C.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse a partir de la amina de fórmula (V) y la halocetona de fórmula (VI) mediante una reacción de condensación/ciclización, tal como se describió anteriormente. De manera alternativa, pueden prepararse compuestos alternativos de fórmula (VIII) a partir del bromuro de fórmula (VII) mediante una reacción de carbonilación catalizada por paladio, tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir del bromuro de fórmula (VII) mediante una reacción de cianación catalizada por paladio, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una fuente de cianuro adecuada en un solvente aprótico polar a temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del bromuro de fórmula (VII) con $Zn(CN)_2$, en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, en DMF a alrededor de 120 °C.

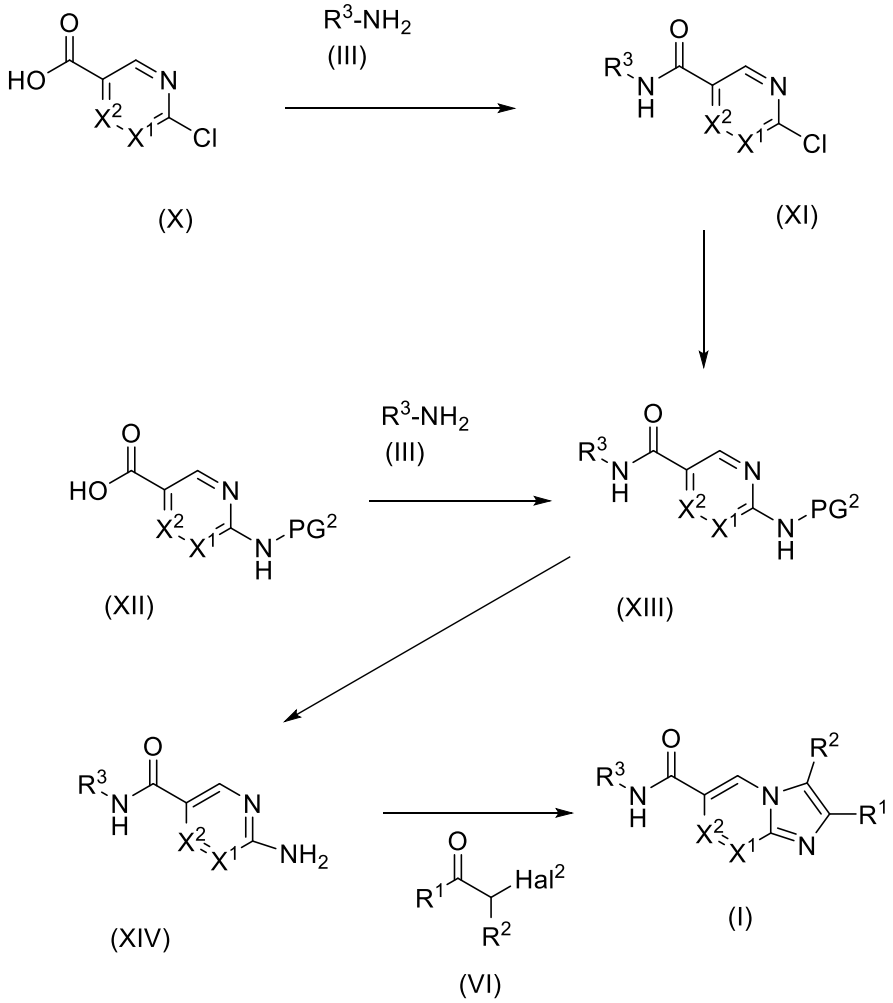
Pueden prepararse compuestos de fórmula (II) mediante la hidrólisis del éster de fórmula (VIII) en condiciones ácidas o básicas adecuadas en un solvente acuoso adecuado. Las condiciones preferidas comprenden el tratamiento del éster de fórmula (VIII) con una base de metal alcalino, tal como LiOH, NaOH, K_2CO_3 o Na_2CO_3 en MeOH acuoso y/o THF entre ta y la temperatura de reflujo de la reacción.

De manera alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (II) a partir de la hidrólisis de los compuestos de fórmula (IX) en condiciones ácidas o básicas adecuadas en un solvente acuoso

adecuado. Las condiciones preferidas comprenden el tratamiento del nitrilo de fórmula (XI) con un hidróxido de metal alcalino tal como LiOH o NaOH en MeOH acuoso a la temperatura de reflujo de la reacción.

Esquema 3:

De acuerdo con un tercer proceso, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmulas (III), (VI), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV), tal como se ilustra en el Esquema 3.



Esquema 3

Hal^2 es halo, preferentemente, Cl o Br.

PG^2 es un grupo protector de NH, típicamente, un carbamato y, preferentemente, Boc.

El compuesto de fórmula (XI) puede prepararse mediante la formación de un enlace amida del ácido de fórmula (X) y la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado y una base orgánica en un solvente aprótico polar adecuado. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del ácido de fórmula (X) con la amina de fórmula (III) en presencia de HATU o T3P®, en presencia de

una base orgánica adecuada, típicamente, DIPEA en un solvente adecuado, tal como DMF o EtOAc a ta.

De manera alternativa, este acoplamiento puede lograrse a través de la formación in situ del cloruro de ácido del ácido de fórmula (X), típicamente, mediante el uso de cloruro de oxalilo y DMF en DCM a ta y la reacción posterior con la amina de fórmula (III) en presencia de una base orgánica adecuada, típicamente, TEA entre 0 °C y ta.

El compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse a partir del cloruro de fórmula (XI) y el compuesto de fórmula NH_2PG^2 a través de una reacción de aminación en las condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de fórmula (XI) con NH_2PG^2 en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(OAc)_2$, un ligando a base de fosfina tal como BINAP o XantPhos y una base inorgánica adecuada tal como Cs_2CO_3 en un solvente adecuado tal como dioxano entre ta y 110 °C.

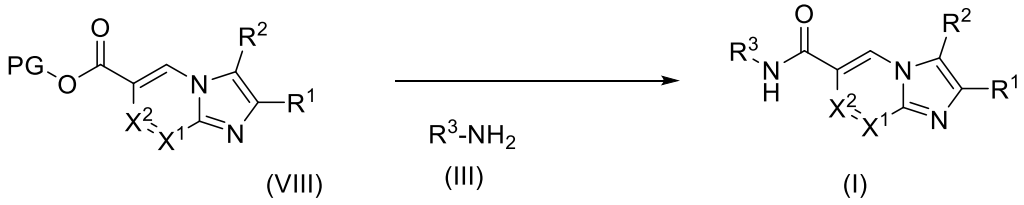
De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir del ácido de fórmula (XII) y la amina de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento de amida, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1.

La amina de fórmula (XIV) puede prepararse mediante una reacción de desprotección adecuada, que típicamente implica el tratamiento del compuesto de fórmula (XIII) con un ácido tal como HCl o TFA en un solvente aprótico adecuado tal como DCM o dioxano entre ta y la temperatura de reflujo. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de fórmula (XIII) con TFA en DCM a ta.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la amina de fórmula (XIV) y la halocetona de fórmula (VI) en presencia de una base inorgánica y un solvente polar adecuado a temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de la amina de fórmula (XIV) y la halocetona de fórmula (VI) en presencia de Na_2CO_3 o $NaHCO_3$ en un solvente adecuado tal como EtOH, MeCN, PrCN y tolueno o dioxano, entre 80 y 100 °C.

Esquema 4:

De acuerdo con un cuarto proceso, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) directamente a partir de compuestos de fórmula (VIII), tal como se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

PG es un grupo protector, tal como se definió anteriormente en el Esquema 2.

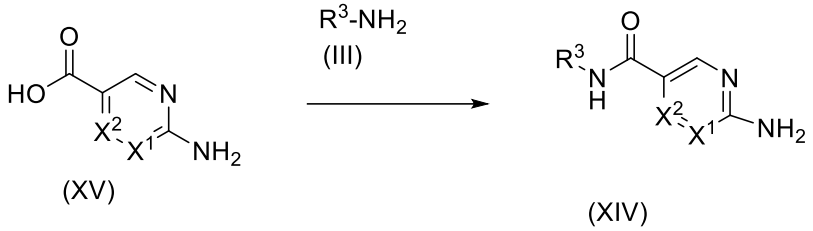
El compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del éster de fórmula (VIII) mediante la reacción

con una base fuerte en un solvente aprótico polar adecuado para formar el ion de carboxilato in situ, seguido por la reacción con la amina de fórmula (III). Las condiciones preferidas comprenden el tratamiento del éster de fórmula (VIII) con n-BuLi a baja temperatura (-80 °C) en un solvente, típicamente, THF, seguido por la reacción de la amina de fórmula (III) entre -80 °C y ta.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del éster de fórmula (VIII) mediante la reacción con la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, típicamente DABAL-Me_3, de acuerdo con el método descrito por Novak et ál. (Tet. Lett. 2006, 47, 5767).

Esquema 5:

De acuerdo con un quinto proceso, pueden prepararse compuestos de Fórmula (XIV) a partir de compuestos de fórmula (XV), tal como se ilustra en el Esquema 5.



Esquema 5

El compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse a partir del ácido de fórmula (XV) y la amina de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento de amida, tal como se describió anteriormente en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XIII) y (XIV) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XIII) y (XIV) mediante transformaciones químicas estándares tales como, por ejemplo, alquilación de un heteroátomo tal como N u O, halogenación tal como cloración o fluoración, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, reacciones de transesterificiación, mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, véase la Preparación 62, Preparación 269, y los Ejemplos 90, 207, 229, 435 to 478 o 640.

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (X), (XII) y (XV) se encuentran comercialmente disponibles y pueden prepararse de forma análoga a los métodos conocidos en la bibliografía o los métodos descritos en la sección experimental que se encuentra más adelante.

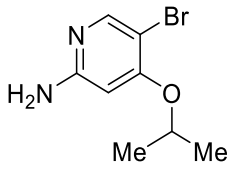
Los expertos en la técnica entenderán que puede ser necesario utilizar una estrategia de grupo protector adecuada para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los grupos protectores típicos pueden comprender carbamato y, preferentemente, Boc para la protección de aminas, un TBDMS o grupo bencilo para la protección de un alcohol primario, un grupo bencilo, fenilo o alquilo C_1-C_4 para la

protección de ácidos carboxílicos.

Los expertos en la técnica apreciarán que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para llevar a cabo las transformaciones que se muestran, y que puede ser necesario o conveniente variar las condiciones precisas empleadas para la preparación del compuesto de fórmula (I). Se apreciará, además, que puede ser necesario o conveniente llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

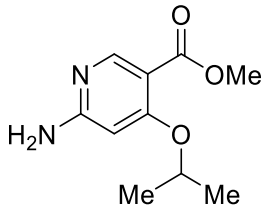
PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

Preparación 1: 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina



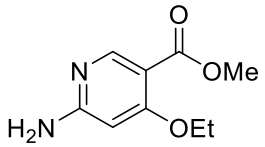
Se agregó 5-bromo-4-cloro-piridin-2-amina (50,0 g, 241,0 mmol) a una solución de Na (13,85 g, 602,5 mmol) en isopropanol (500 mL) y la reacción se calentó a 82 °C durante 92 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se vertió en hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo, 43,5 g, 76,5% de rendimiento. LCMS m/z = 231 $[M+H]^+$

Preparación 2: 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo



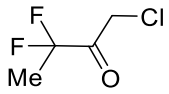
Una mezcla de 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (Preparación 1, 25,0 g, 108,2 mmol), TEA (18,0 mL, 129,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,37 g, 3,25 mmol) en MeOH (300 mL) se calentó a 120 °C a 40 atm. de presión de CO durante 48 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para obtener 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (21,0 g, 89,5% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 211,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,38 (d, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,97 (br s, 1H), 5,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

Preparación 3: 6-amino-4-etoxinicotinato de metilo



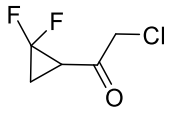
Se obtuvo como un sólido marrón claro, 11,0 g, 79,3% de rendimiento, a partir de 5-bromo-4-etoxipiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 2. LCMS m/z = 197,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,35-1,56 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,81 (br s, 2H), 5,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Preparación 4: 1-cloro-3,3-difluorobutan-2-ona



Una mezcla de ácido 2,2-difluoropropanoico (5,0 g, 45,43 mmol) y dicloruro fenilfosfónico (8,04 mL, 54,36 mmol) se agitó a 70 °C durante 2 h con destilación simultánea del producto. Se obtuvo cloruro de 2,2-difluoropropanoilo como un aceite amarillo, 5,10 g, 82,9% de rendimiento. Se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 15 mL) a una solución de cloruro de 2,2-difluoropropanoilo (5,10 g, 39,7 mmol) en THF (25 mL) y MeCN (25 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó HCl (12 M, 7,3 mL) y la reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua fría (100 mL), luego, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH=8~9. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3×100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 1-cloro-3,3-difluorobutan-2-ona, 3,10 g, 52,6% de rendimiento, como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,87 (m, 3H), 4,46-4,61 (m, 2H).

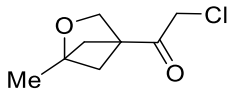
Preparación 5: 2-cloro-1-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ona



Se agregó $SOCl_2$ (974,60 mg, 8,19 mmol) y cinco gotas de DMF a una solución de ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (1,0 g, 8,19 mmol) en DCM (10,0 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con THF (10,0 mL) y MeCN (6,0 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $TMSCHN_2$ en THF (2 M, 4,10 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó HCl en dioxano (4 M, 2,05 mL) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (70 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-cloro-1-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ona como un aceite amarillo, 500 mg. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,78-1,88 (m, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H),

3,03-3,12 (m, 1H), 4,20 (d, 2H).

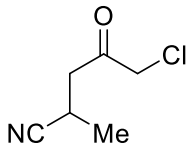
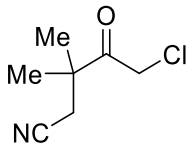
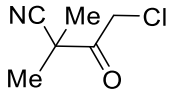
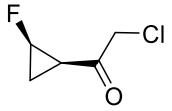
Preparación 6: 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona

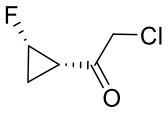
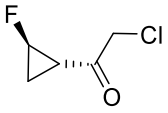
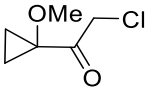
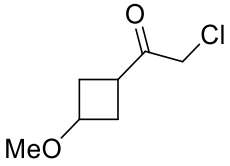
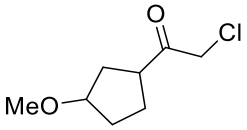
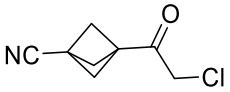
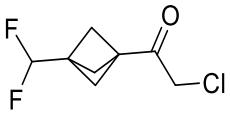


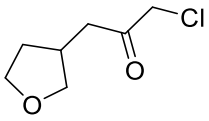
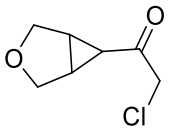
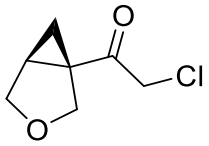
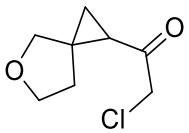
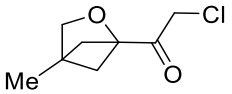
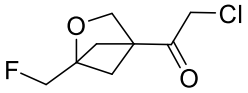
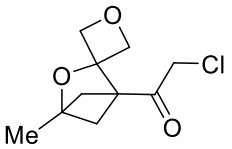
Se agregó cloruro de oxalilo (178,6 µL, 2,11 mmol) por goteo a una mezcla de ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (250,0 mg, 1,76 mmol) en DCM (4,0 mL) que contenía una gota de DMF a 0 °C, y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, el producto bruto se disolvió en THF (4 mL) y la solución se enfrió hasta 0° C. Se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 1,14 mL) por goteo, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego, a ta durante otras 14 h. La reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C, se agregó HCl (12 M, 440,0 µL) y la solución se agitó durante 1 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 3H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,23 (s, 2H)

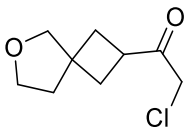
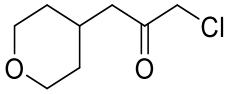
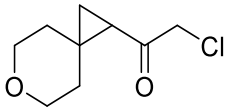
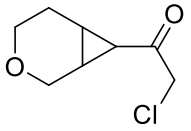
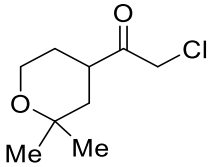
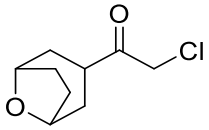
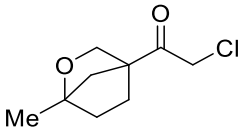
Preparaciones 7 a 33

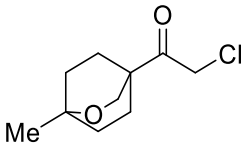
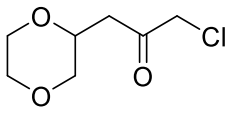
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido adecuado, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 6.

Prep. n.º	Estructura y nombre	Material de partida
7	 5-cloro-2-metil-4-oxopentanonitrilo	ácido 3-ciano-3-metilpropanoico
8	 5-cloro-3,3-dimetil-4-oxapentanonitrilo	ácido 3-ciano-2,2-dimetilpropanoico
9	 4-cloro-2,2-dimetil-3-oxabutanonitrilo	ácido 2-ciano-2-metilpropanoico
10		ácido (1R,2R)-2-fluorociclopropano-1-

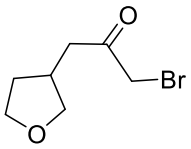
	2-cloro-1-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona	carboxílico
11	 2-cloro-1-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona	ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico
12	 Rac-2-cloro-1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona	ácido Rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropana-1-carboxíclico
13	 2-cloro-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona	ácido 1-metoxicilopropano-1-carboxílico
14	 2-cloro-1-(3-metoxiciclobutil)etan-1-ona	ácido 3-metoxiciclobutano-1-carboxílico
15	 2-cloro-1-(3-metoxiciclopentil)etan-1-ona	ácido 3-metoxicilopentano-1-carboxílico
16	 3-(2-cloroacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo	ácido 3-cianobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
17	 2-cloro-1-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-il)etan-1-ona	ácido 3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

18	 1-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona	ácido 2-(oxolan-3-il)acético
19	 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloroetan-1-ona	ácido 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico
20	 Rac-1-((1S,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-2-cloroetan-1-ona	ácido Rac-(1S,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico
21	 2-cloro-1-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)etan-1-ona	ácido 5-oxaespiro[2.4]heptano-1-carboxílico
22	 2-cloro-1-(4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)etan-1-ona	ácido 4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico
23	 2-cloro-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona	ácido 1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico
24	 2-cloro-1-(4-metil-3-oxaespiro[biciclo[2.1.1.]hexano-2,3'-oxetan]-1-il)etan-1-ona	ácido 4-metil-3-oxaespiro[biciclo[2.1.1.]hexano-2,3'-oxetano]-1-carboxílico

25	 2-cloro-1-((6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)etan-1-ona	ácido 6-oxaespiro[3.4]octano-2-carboxílico
26	 1-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-ona	ácido 2-(oxan-4-il)acético
27	 2-cloro-1-(6-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona	ácido 6-oxaespiro[2.5]octano-1-carboxílico
28	 1-(3-oxabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)-2-cloroetan-1-ona	ácido 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano-7-carboxílico
29	 2-cloro-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	ácido 2,2-dimetiloxano-4-carboxílico
30	 1-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-cloroetan-1-ona	ácido 8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico
31	 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona	ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico

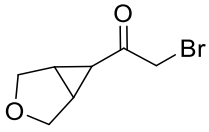
32	 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona	ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octano-4-carboxílico
33	 1-cloro-3-(1,4-dioxan-2-il)propan-2-ona	ácido 2-(1,4-dioxan-2-il)acético

Preparación 34: 1-bromo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona



Se agregó $SOCl_2$ (1,37 g, 11,52 mmol) por goteo a una solución de ácido 2-(tetrahidrofuran-3-il)acético (1,00 g, 7,68 mmol) en DCM (10,0 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, el producto bruto se disolvió en THF (10,0 mL), la solución se enfrió hasta 0 °C, se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 7,68 mL, 15,36 mmol) por goteo y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante otras 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, Se agregó HBr acuoso al 48% (2,60 mL, 23,04 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado para neutralizar la solución y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener 1-bromo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona, 850 mg, 53,4% de rendimiento.

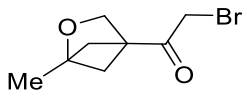
Preparación 35: 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-bromoetan-1-ona



Se agregó $SOCl_2$ (779,5 mg, 6,55 mmol) por goteo a una mezcla de ácido 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (700 mg, 5,46 mmol) en DCM (15,0 mL) que contenía una gota de DMF a 0 °C y la reacción se agitó durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en THF (15,0 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 5,46 mL) por goteo, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a 25 °C durante otras 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó HBr (1,33 g, 48%, 16,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-bromoetan-1-ona, 750,5 mg, 67,0% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 2,19-2,21 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,99 (s, 2H).

Preparación 36: 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona



Se agregó cloruro de oxalilo (1,19 mL, 14.06 mmol) a ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (1,00 g, 7,03 mmol) en DCM (12,0 mL) a 0 °C, y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La solución se evaporó a presión reducida para proporcionar cloruro de 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carbonilo.

Se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 7,74 mL) a una solución de cloruro de 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carbonilo (2,26 g, 14,07 mmol) en THF (12 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C. Se agregó HBr (4,78 mL, 48%, 42,21 mmol) por goteo y la reacción se agitó durante 1,5 h adicional. La reacción se diluyó con EtOAc y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH 9, y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 3H), 1,93 (d, 2H), 2,02 (d, 2H), 3,98-4,00 (m, 4H).

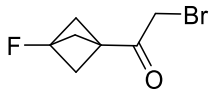
Síntesis alternativa

Parte A: Se agregó CDI (20,53 g, 126,6 mmol) por goteo a una solución de ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexani-4-carboxílico (15 g, 105,5 mmol) en DCM (300 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h a ta. Se agregó clorhidrato de N-metoximetanamina (10,19 g, 105,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los prodctos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar N-metoxi-N,1-dimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida como un aceite amarillo (18,2 g). LCMS m/z = 186,2 $[M+H]^+$

Parte B: Una solución de N-metoxi-N,1-dimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida (18,20 g, 98,26 mmol) en Et_2O (150 mL) se enfrió hasta -15 °C y se agregó MeLi 1,6 M en Et_2O (19,82 mL, 98,26 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C durante 1,5 h y luego se entibió hasta ta. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con Et_2O (2x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener 1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona como un aceite amarillo (13,5 g, 98%) que se usó sin purificación adicional.

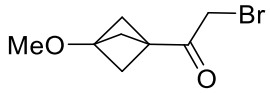
Parte C: Una solución de 1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (13,50 g, 96,30 mmol) en DCM (90 mL) y MeOH (15 mL) se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de Br_2 (15,39 g, 96,30 mmol) en DCM (25 mL) por goteo y la reacción se agitó de 0 a 15 °C en alrededor de 2 h. La reacción se lavó ($NaHCO_3$ x 2) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a 30 °C para obtener 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (19,50 g, bruto) como un aceite amarillo.

Preparación 37: 2-bromo-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona



Se agregó cloruro de oxalilo (455,2 µL, 5,38 mmol) a ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (350,0 mg, 2,69 mmol) en DCM (6,73 mL) a 0 °C, la solución se agitó durante 18 h, luego, se concentró al vacío. El residuo se suspendió en THF (6,73 mL), se enfrió hasta 0 °C, se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 1,61 mL), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se agregó HBr (912,8 µL, 8,07 mmol, 48% de pureza) y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Se agregó EtOAc para inactivar la reacción, luego, se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que se detuvo el burbujeo. La mezcla se extrajo con EtOAc (x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona, 150,0 mg, 26,9% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,98 - 2,20 (m, 6H) 3,83 (s, 2H).

Preparación 38: 2-bromo-1-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona

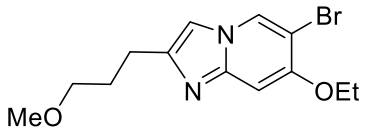
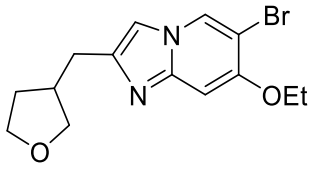
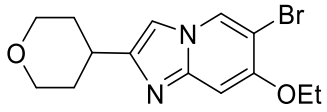
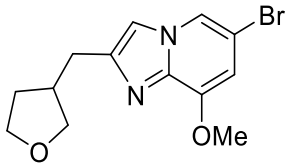


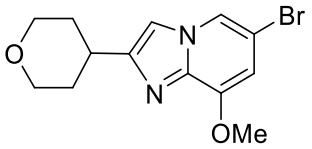
Se agregó cloruro de oxalilo (595,3 µL, 7,04 mmol,) a ácido 3-metoxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (500,4 mg, 3,52 mmol) en DCM (5,87 mL) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La solución se concentró al vacío, el residuo se suspendió en THF (5,83 mL),

Se agregó $TMSCHN_2$ (439,8 mg, 3,85 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se agregó HBr (1,19 mL, 48% de pureza, 10,5 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida pata obtener 2-bromo-1-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,21-2,25 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (s, 2H).

Preparaciones 39 a 42

A una solución de la amina adecuada (1 equiv.) en EtOH se le agregó $NaHCO_3$ (2,0-3,0 equiv.) y la cetona de bromo o cloro adecuada (1,1-2,0 equiv.) y la reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con DCM/EtOAc en un gradiente adecuado para ontener el compuesto deseado.

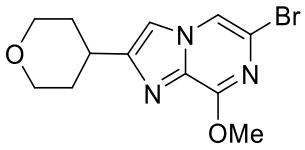
Prep. n.º	Producto, Nombre, Materiales de partida	Rendimiento, Datos
39	 6-bromo-7-etoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina SM: cloruro de 4-metoxibutanoilo (Chemical Science 2013, 4(11), 4187) y 5-bromo-4-etoxipiridin-2-amina	320,0 mg, 44,3%, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 314,8 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,53 (t, 3H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 4,13-4,18 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).
40^A	 6-bromo-7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina SM: 1-bromo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona (Preparación 34) y 5-bromo-4-etoxipiridin-2-amina	300 mg, 36% de rendimiento, como un aceite amarillo. LCMS m/z = 327,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,50 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).
41	 6-bromo-7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona y 5-bromo-4-etoxipiridin-2-amina	370 mg, 49,6% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 326,8 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,53 (t, 3H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 2H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).
42	 6-bromo-8-metoxi-2-	150 mg, 48,9% de rendimiento como un aceite marrón. LCMS m/z = 312,8 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,64-1,68

	((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina SM: 1-bromo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona (Preparación 34) y 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina	(m, 1H), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 3H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,52 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).
43[B]	 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina y 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	1,80 g, 58,7% de rendimiento LCMS m/z = 313,0 $[M+H]^+$

A-la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa modificada con ácido fórmico.

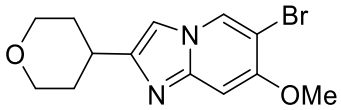
B-se usó EtOAc/EtOH (3:1)/heptano como el solvente seco de carga de la columna de gel de sílice.

Preparación 44: 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina



Se calentó una mezcla de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (1,0 g, 4,90 mmol), 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (1,01 g, 4,90 mmol) y $NaHCO_3$ (1,23 g, 14,70 mmol) en EtOH (12 mL) a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema de autopurificación Isco, con elución con EtOAc/heptano (0/100 a 100/0) para obtener 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina, 866 mg, 56,6%, como un sólido blanco. LCMS m/z = 311,9 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,86-1,92 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

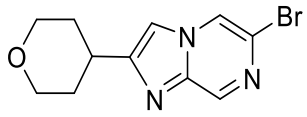
Preparación 45: 6-bromo-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se agregó 5-bromo-4-metoxipiridin-2-amina (40,0 g, 197 mmol) y $NaHCO_3$ (49,7 g, 591 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (44,9 g, 217 mmol) en EtOH (600 mL) y la

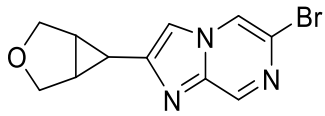
reacción se calentó a reflujo durante 18 h en Ar(g). La mezcla enfiada se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se trituró con agua fría (600 mL) durante 2 h, el sólido se filtró y se secó para obtener 6-bromo-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina, 54,5 g, 76,5% de rendimiento, como cristales amarillo claro. LCMS m/z = 313,0 $[M+H]^+$

Preparación 46: 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina



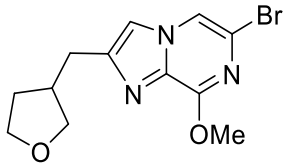
A una solución de 5-bromopirazina-2-amina (200 mg, 1,15 mmol) en *t*BuOH (10 mL) se le agregó 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (952 mg, 4,60 mmol) y $NaHCO_3$ (290 mg, 3,45 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa mediante el uso de una columna Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um, con elución con 16% a 36% de agua (HCl al 0,05%-MeCN) para obtener 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina, 180 mg, 54,34% de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 282,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,71-1,79 (m, 2H), 1,95 (d, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,48 (td, 2H), 3,95 (dd, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,98-9,04 (m, 2H).

Preparación 47: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazina



Se obtuvo como un aceite amarillo con 41,8% de rendimiento, 100 mg, a partir de 5-bromopirazina-2-amina y 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 35), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 46. LCMS m/z = 279,9 $[M+H]^+$

Preparación 48: 6-bromo-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina

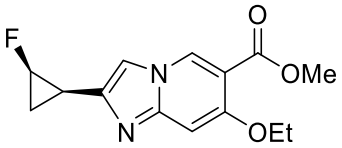
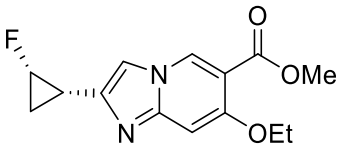
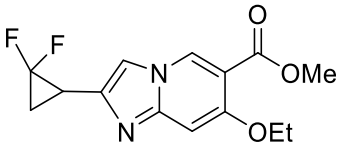
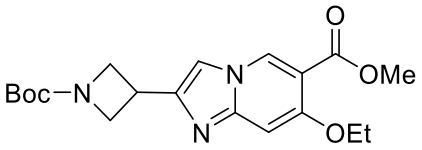


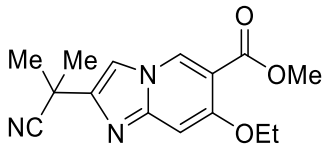
Se agregó $NaHCO_3$ (494,1 mg, 5,88 mmol) a una solución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (400,0 mg, 1,96 mmol) y 1-bromo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona (Preparación 34, 811,7 mg, 3,92 mmol) en *t*BuOH (20 mL) y la reacción se agitó a 100 °C durante 72 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con MeOH/DCM = 1/50 a 1/10. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um, con elución con 22% a 42% de agua (HCl al 0,05%-MeCN) para obtener 6-bromo-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina (70,0 mg, 11,4% de

rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 311,9 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,69-1,71 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 1H), 2,68-2,70 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Preparaciones 49 a 53

A una solución de 6-amino-4-etoxinicotinato de metilo (Preparación 3) (1,0 equiv.) en EtOH se le agregó $NaHCO_3$ (2,0-3,0 equiv.), la cetona de bromo o cloro adecuada (1,0 equiv.) y KI (0,1 equiv.) y la reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla enfriada filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con elución con DCM/MeOH en un gradiente adecuado para obtener el compuesto del título.

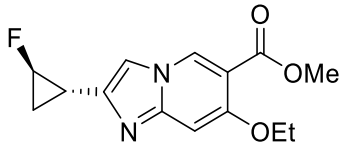
Prep. n.º	Estructura y nombre	Materiales de partida, rendimiento y datos
49[A]	 7-etoxi-2-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	2-cloro-1-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona (Preparación 10) 70 mg, 49% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 279,1 $[M+H]^+$
50	 7-etoxi-2-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	2-cloro-1-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona (Preparación 11) 60 mg, 36,8% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 279,0 $[M+H]^+$
51	 2-(2,2-difluorociclopropil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	2-cloro-1-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ona (Preparación 5) 50,0 mg, 31,8% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 297,1 $[M+H]^+$
52		3-(2-cloroacetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo 40 mg, 66,9% de rendimiento, como un sólido

	2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-7-etoxiimidazolo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,50 (m, 9H), 1,53 (t, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 4H), 4,31 (t, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,62 (d, 1H).
53	 2-(2-cianopropan-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	4-cloro-2,2-dimetil-3-oxobutanonitrilo (Preparación 9) 50,0 mg, 83,6% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 288,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52 (t, 3H), 1,81 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,17-4,10 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

A – solo se usó amina 0,7 equiv. en la reacción

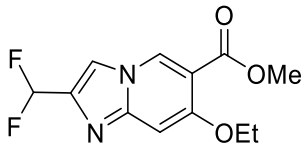
B- solo se usó amina 2,0 equiv. en la reacción

Preparación 54: Rac-7-etoxi-2-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



A una solución de Rac-2-cloro-1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)etan-1-ona (Preparación 12, 90,0 mg, 0,66 mmol) en EtOH (1 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (110,7 mg, 1,32 mmol), 6-amino-4-etoxinicotinato de metilo (Preparación 3, 103,5 mg, 0,53 mmol) y KI (10,9 mg, 0,07 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de Combiflash®, con elución con DCM/EtOAc (50/50) para obtener rac-7-etoxi-2-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo con 41,4% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 279,0 $[M+H]^+$

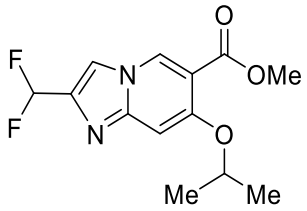
Preparación 55: 2-(difluorometil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 6-amino-4-etoxinicotinato (Preparación 3, 500 mg, 2,55 mmol) y 3-bromo-1,1-difluoropropan-2-ona (756 mg, 3,06 mmol) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 96 h. La mezcla

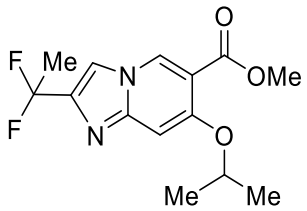
enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (10 mL) y se agregó $NaHCO_3$ (428 mg, 5,10 mmol). La solución se extrajo con $CHCl_3$ (3×10 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-(difluorometil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 640 mg, como un aceite viscoso marrón. LCMS m/z = 271,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,49 (t, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,12 (q, 2H), 6,57-6,98 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Preparación 56: 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



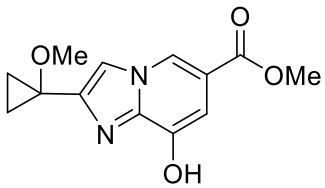
Una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 1,0 g, 4,76 mmol), 3-bromo-1,1-difluoro-propan-2-ona (1,65 g, 9,52 mmol) y $NaHCO_3$ (800 mg, 9,52 mmol) en EtOH (20 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con DCM (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo como un sólido marrón, 1,20 g, 88,9% de rendimiento. LCMS m/z = 285,2 $[M+H]^+$

Preparación 57: 2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Se obtuvo como un sólido marrón, 1,2 g, 84,5%, a partir de 1-cloro-3,3-difluorobutan-2-ona (Preparación 4) y 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 56. LCMS m/z = 299,0 $[M+H]^+$

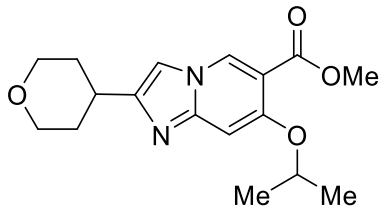
Preparación 58: 8-hidroxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-amino-5-hidroxinicotinato de metilo (310 mg, 1,84 mmol), 2-cloro-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona (Preparación 13, 301 mg, 2,02 mmol) y LiBr (159,8 mg, 1,84 mmol) en EtOH (7 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida, el residuo

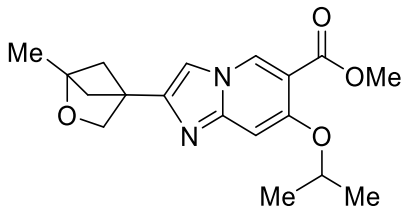
se disolvió en EtOAc (20 mL) y se agitó con una solución de $NaHCO_3$ (195 mg, 1,84 mmol) en agua (3 mL) durante 1 h. Las capas se separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida para obtener 8-hidroxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 610,0 mg. LCMS m/z = 263,0 $[M+H]^+$

Preparación 59: 7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



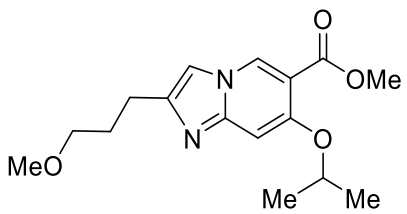
Una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (500 mg, 2,38 mmol) y 2-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (1,05 g, 6,10 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla calentada se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 60 mg, 7,9% de rendimiento. LCMS m/z = 319,2 $[M+H]^+$

Preparación 60: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



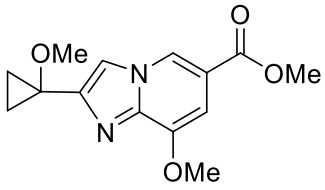
Una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 450 mg, 2,14 mmol) y 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 6, 374 mg, 2,14 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (5 mL), se lavó con EtOAc (5 mL), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 161 mg, 22,7% de rendimiento como un sólido rojo oscuro. LCMS m/z = 331,2 $[M+H]^+$

Preparación 61: 7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Se obtuvieron 72,8 mg, 9,87% de rendimiento, a partir de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2) y cloruro de 4-metoxibutanoilo (Chemical Science 2013, 4(11), 4187) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 60. LCMS m/z = 307,2 $[M+H]^+$

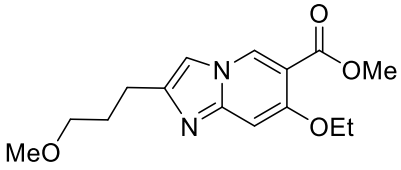
Preparación 62: 8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo

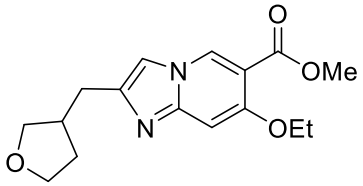
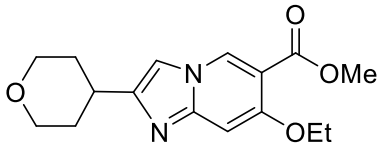
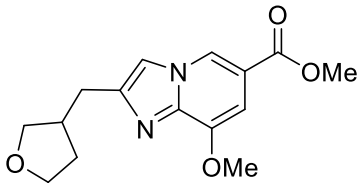


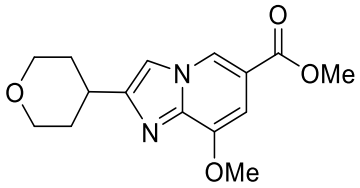
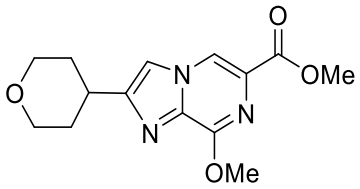
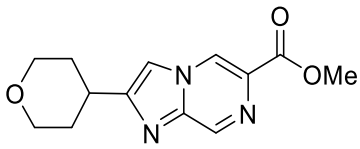
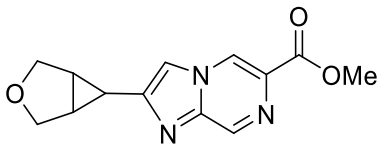
Se agregó una solución de MTBE (7,30 mL, 6,06 mmol, 0,83 M) a una solución de 8-hidroxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 58, 530 mg, 2,02 mmol) en benceno (10 mL), y la reacción se agitó a ta durante 18 h. Se agregó ácido acético y la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 150 mg, 21,5%. LCMS m/z = 277,2 $[M+H]^+$

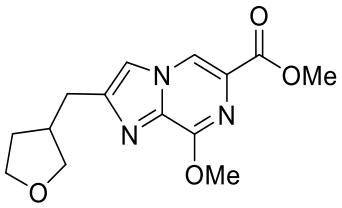
Preparaciones 63 a 71

A una solución del haluro adecuado (1,0 equiv.) en MeOH se le agregó TEA (10,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 equiv.) a 15 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C en CO a 50 psi durante 24 h. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de Combiflash® con elución con DCM/EtOAc o PE/EtOAc, en un gradiente adecuado para obtener el compuesto del título.

Prep. n.º	Estructura, Nombre, Materiales de partida	Rendimiento, Datos
63	 7-etoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-7-etoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 39)	170,0 mg, 60,7% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 293,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51 (t, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

64[A]	 7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 40)	170 mg, 61% de rendimiento como un aceite marrón LCMS m/z = 305,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51 (t, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 5H), 4,12 (q, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
65	 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 41)	200 mg, 60,9% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 305,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52 (t, 3H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,06-4,10 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).
66[B]	 8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 42)	210 mg, 90,0% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 291,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,67-1,71 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 3H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

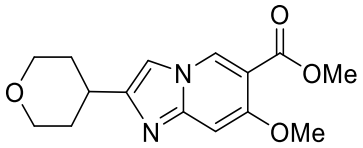
67[B]	 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 43)	60 mg, 64,3% de rendimiento, como un sólido amarillo LCMS m/z = 291,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,83-1,87 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 3,05-3,07 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,05-4,10 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).
68[B]	 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 44)	200 mg, 89,3% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 292,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,78-1,81 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,02-4,20 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 8,87 (s, 1H).
69[B]	 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 46)	110 mg, 66,0% de rendimiento, como un sólido marrón. LCMS m/z = 262,1 $[M+H]^+$
70	 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-	70,0 mg, 75,6% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 259,9 $[M+H]^+$

	il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo SM : 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 47)	
71[B]	 8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 48)	Sólido amarillo, 60 mg, 91,9% LCMS m/z = 292,3 $[M+H]^+$

A- El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa con elución con DCM/MeOH (91/9)

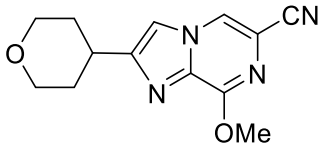
B- Se usó $Pd(dppf)Cl_2$ 0,1 equiv.

Preparación 72: 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



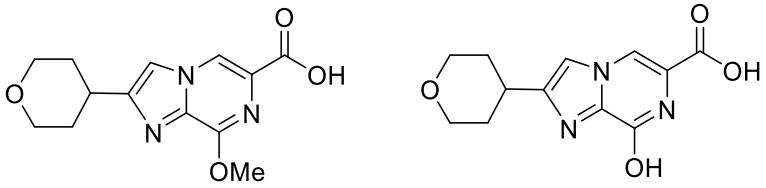
Una mezcla de 6-bromo-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 45, 54,5 g, 175 mmol), TEA (21,3 g, 210 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$. Se agitó DCM (1,43 g, 1,75 mmol) en MeOH (700 mL) a 40 bar de CO a 130 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró y se evaporó a presión reducida. El material bruto se absorbió en agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con un volumen mínimo de EtOAc, se filtró y se secó para obtener 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 22,5 g, 44,3% de rendimiento, como un sólido rosa. Se obtuvo producto adicional por evaporación del filtrado, 14 g, 27,6% de rendimiento. LCMS m/z = 291,0 $[M+H]^+$

Preparación 73: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carbonitrilo



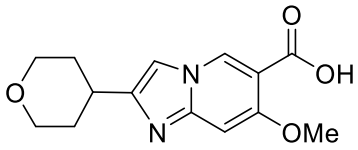
Una mezcla de 6-bromo-8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 44, 866 mg, 2,77 mmol), $Zn(CN)_2$ (652 mg, 5,55 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (320 mg, 0,277 mmol) en DMF (7,0 mL) se purgó con N_2 durante 5 min, el recipiente de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción enfriada se dividió entre EtOAc y salmuera y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3x15 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema de autopurificación Isco, con elución con EtOAc/heptano (0/100 a 100/0) para obtener 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carbonitrilo, 430 mg, 59,8%, como un sólido blanco. LCMS m/z = 259,1 $[M+H]^+$

Preparaciones 74 A y 74 B: Ácido 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico y ácido 8-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



Una mezcla de 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carbonitrilo (Preparación 73, 430 mg, 1,66 mmol) y NaOH (332 mg, 8,30 mmol) en MeOH (5,0 mL) y agua (6,0 mL) se agitó en un recipiente sellado a 100 °C durante 12 h. El pH de la reacción enfriada se ajustó a 2 con HCl acuoso (10 M), y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se secó para obtener una mezcla de ácido 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico y ácido 8-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, 246 mg, como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 264,1 $[M+H]^+$, 278,1 $[M+H]^+$

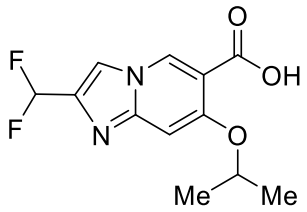
Preparación 75: Ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Se agregó una solución de NaOH (8,4 g, 210 mmol) en agua (30 mL) a una solución de 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 72, 30,5 g, 105 mmol) en MeOH (350 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, el residuo se absorbió en agua (250 mL) y se extrajo con MTBE (2 × 20 mL). La

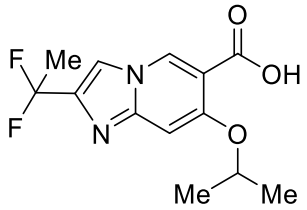
solución acuosa se acidificó con HCl 10 N (~ 10,5 mL) hasta pH 5, luego, se concentró al vacío hasta un volumen aprox. de 70 mL y se enfrió hasta 5 °C. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría (3 x 30 mL) y se secó para obtener ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, 16,8 g, 57,8% de rendimiento, como un sólido gris. LCMS m/z = 277,2 $[M+H]^+$

Preparación 76: Ácido 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



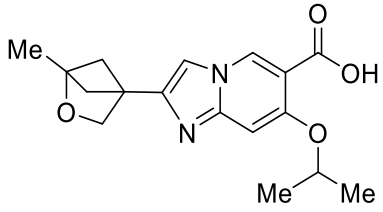
Una mezcla de 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 56, 1,20 g, 4,22 mmol) y K_2CO_3 (1,46 g, 10,6 mmol) en H_2O (10,0 mL) y MeOH (3,0 mL) se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en H_2O (15 mL) y se acidificó mediante el uso de HCl hasta pH 4-5. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un sólido blanco, 1,00 g, 87,7% de rendimiento. LCMS m/z = 271,2 $[M+H]^+$

Preparación 77: Ácido 2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Se obtuvo como un sólido blanco, 700 mg, 61,5% de rendimiento, a partir de 2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 57), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 76. LCMS m/z = 285,2 $[M+H]^+$

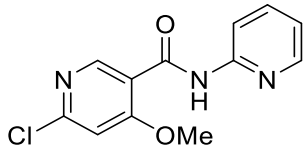
Preparación 78: Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Una solución de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 60, 160,5 mg, 0,486 mmol) y NaOH (25,2 mg, 0,632 mmol) en H_2O (2 mL) y MeOH (3 mL) se agitó a ta durante 24 h. Se agregó HCl (10 M, 63,15 µL) y la mezcla se evaporó

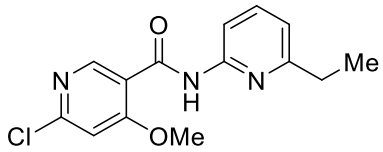
a presión reducida para obtener ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, que contenía NaCl como un sólido blanco. LCMS m/z = 317,2 $[M+H]^+$

Preparación 79: 6-cloro-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida



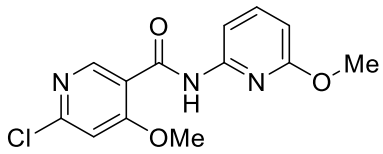
A una mezcla de ácido 6-cloro-4-metoxipiridina-3-carboxílico (2,0 g, 10,66 mmol), piridin-2-amina (1,0 g, 10,66 mmol) y DIPEA (6,89 g, 53,30 mmol) en EtOAc (30,0 mL) se le agregó T3P® (20,35 g, 32,0 mmol, solución al 50% en EtOAc) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y H_2O y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un sistema de autopurificación ISCO, con elución con EtOAc/heptano (0/100 a 100/0) para obtener 6-cloro-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida, 1,10 g, 39,1% de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 264,0 $[M+H]^+$

Preparación 80: 6-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)-4-metoxinicotinamida



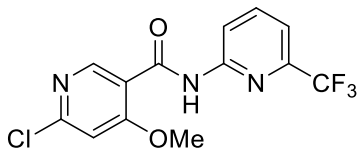
Se obtuvo como un sólido amarillo, 1,91 g, 93,5% de rendimiento, a partir de ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico y 6-etilpiridin-2-amina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 79. LCMS m/z = 292,0 $[M+H]^+$

Preparación 81: 6-cloro-4-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida



Se obtuvo como un sólido amarillo, 1,20 g, 58,4% de rendimiento, a partir de ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico y 6-metoxipiridin-2-amina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 79. LCMS m/z = 294,0 $[M+H]^+$

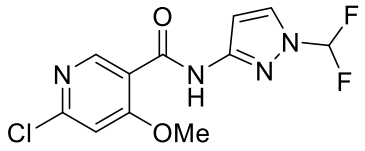
Preparación 82: 6-cloro-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida



Se agregó una gota de DMF a una solución de ácido 6-cloro-4-metoxi-piridina-3-carboxílico (375 mg, 2,0

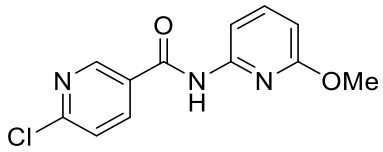
mmol) en THF (6 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $(COCl)_2$ (170 µL, 2,0 mmol) lentamente y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó TEA (416 µL, 3,0 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (324 mg, 2,0 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 12 h. La reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un sistema de purificación Isco, con elución con EtOAc/heptano (0/100 a 100/0) para obtener 6-cloro-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (493,0 mg, 74,3% de rendimiento). LCMS m/z = 332,0 $[M+H]^+$

Preparación 83: 6-cloro-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxinicotinamida



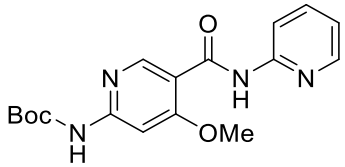
Se obtuvo como un sólido amarillo claro, 190 mg, 31,3% de rendimiento, a partir de ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico y 1-(difluorometil)pirazol-3-amina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 82. LCMS /z = 303,0 $[M+H]^+$

Preparación 84: 6-cloro-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida



Se agregó HATU (838,7 mg, 2,20 mmol) a una mezcla de ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico (315 mg, 2,0 mmol), 6-metoxipiridin-2-amina (248,3 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (1,05 mL, 6,0 mmol) en DMF (4,0 mL) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un sistema de purificación automática Isco con elución con EtOAc/heptanos (40/60 a 0100/0) para obtener 6-cloro-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida, 318 mg, 60,2% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 264,0 $[M+H]^+$

Preparación 85: (4-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

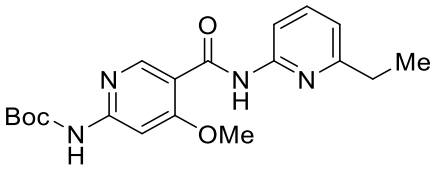
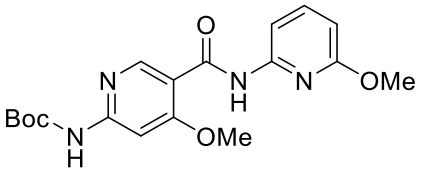
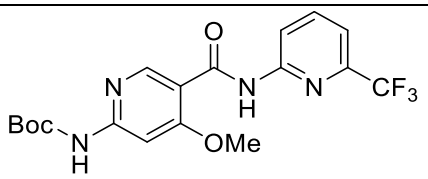


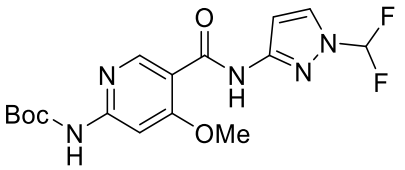
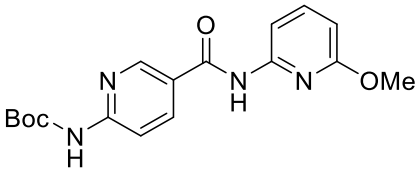
Un vial que contenía una mezcla de 6-cloro-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 79, 320,0 mg, 1,21 mmol), $Pd(OAc)_2$ (27,2 mg, 0,12 mmol), Xantphos (140,0 mg, 0,24 mmol), Cs_2CO_3 (788,5 mg, 2,42 mmol) y carbamato de terc-butilo (708,8 mg, 6,05 mmol) se purgó con N_2 y se cerró con una tapa

roscada con tabique. Se agregó dioxano (6,00 mL), el vial se selló y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante el uso de un sistema Isco con elución con EtOAc/Heptano (0/100 a 100/0) para proporcionar (4-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo, 100 mg, 24,0% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Preparaciones 86 a 90

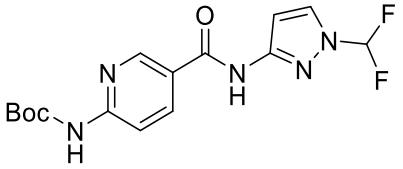
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del cloruro y el carbamato de terc-butilo adecuados, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 85.

Prep. n.º	Estructura y nombre	Material de partida Rendimiento y datos
86	 (5-((6-etilpiridin-2-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo	6-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)-4-metoxinicotinamida (Preparación 80) sólido blanco, 160 mg, 12,5% de rendimiento LCMS m/z = 373,2 $[M+H]^+$
87	 (4-metoxi-5-((6-metoxipiridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo	6-cloro-4-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida (Preparación 81) sólido blanco, 703,9 mg, 46% de rendimiento LCMS m/z = 397,3 $[M+Na]^+$
88[A]	 (4-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)piridina-2-il)carbamato de terc-butilo	6-cloro-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 82) sólido amarillo claro. LCMS m/z = 357,1 $[M-Bu]^+$

89	 (5-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo	SM: 6-cloro-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxinicotinamida (Preparación 83)
90[A]	 (5-((6-metoxipiridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo	6-cloro-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida (Preparación 84) Sólido amarillo claro, 61 mg, 46,8% de rendimiento LCMS m/z = 289,0 $[M-Bu]^+$

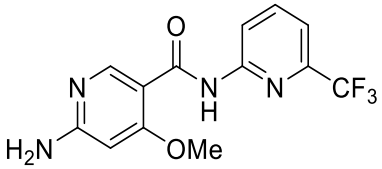
A- Se usó $Pd(OAc)_2$ 0,2 equiv. y Xantphos 0,4 equiv.

Preparación 91: (5-((1-difluorometil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Se agregó HATU (838,7 mg, 2,20 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 1-(difluorometil)pirazol-3-amina (339 mg, 2,0 mmol), ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)piridina-3-carboxílico (476,5 mg, 2,0 mmol) y DIPEA (1,05 mL, 6,0 mmol) en DMF (5,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de un sistema de purificación automática Isco con elución con EtOAc/heptanos (40/60 a 100/0) para obtener (5-((1-difluorometil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo, (375,0 mg, 53,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 298,0 $[M-Bu]^+$

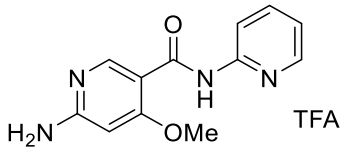
Preparación 92: 6-amino-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida



Se agregó TFA (371 µL, 4,85 mmol) a una solución de (4-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-2-

il)carbamoil)piridina-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 88, 200 mg, 0,485 mmol) en DCM (4 mL) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó mediante columna de intercambio iónico SCX con elución con MeOH/2N NH_3 en MeOH para obtener 6-amino-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (71,4 mg, 47,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 313,0 $[M+H]^+$

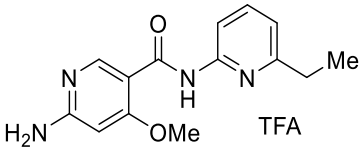
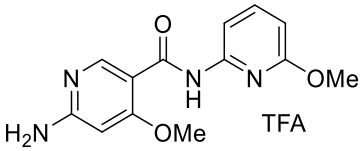
Preparación 93: Trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida

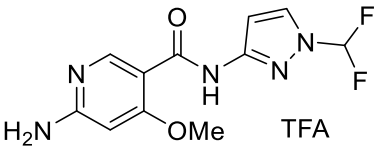
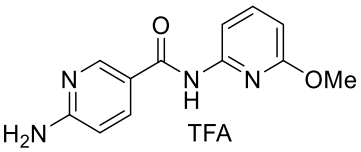
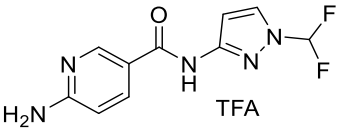


Se agregó TFA (636 µL, 8,32 mmol) por goteo a una solución de (4-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 85, 286 mg, 0,83 mmol) en DCM (2,0 mL) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener afford trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida, 629,0 mg, 92,9% de rendimiento. LCMS m/z = 245,1 $[M+H]^+$

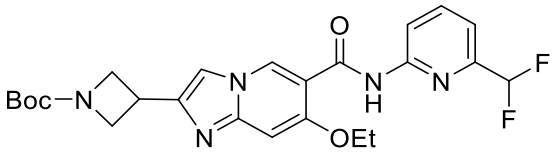
Preparaciones 94 a 98

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de la amina protegida adecuada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 93.

Prep. n.º	Estructura y nombre	Material de partida Rendimiento y datos
94	 Trifluoroacetato de 6-amino-N-(6-etilpiridin-2-il)-4-metoxinicotinamida	400 mg, 97,8% de rendimiento SM: (5-((6-etilpiridin-2-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 86) LCMS m/z = 273,1 $[M+H]^+$
95	 Trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida	719 mg, 98,5% de rendimiento SM: (4-metoxi-5-((6-metoxipiridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 87) LCMS m/z = 297,0 $[M+Na]^+$

96	 Trifluoroacetato de 6-amino-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxinicotinamida	SM: (5-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 89)
97	 Trifluoroacetato de 6-amino-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida	sólido blanco, 45,5 mg, 35,3% de rendimiento, SM: (5-((6-metoxipiridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 90) LCMS m/z = 244,1 $[M+H]^+$
98	 Trifluoroacetato de 6-amino-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-nicotinamida	SM: (5-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 91)

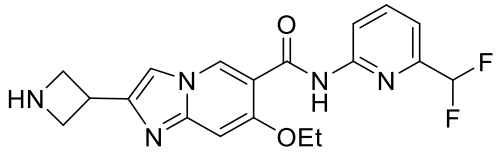
Preparación 99: 3-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-7-etoxiimidazolo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 52, 40 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (1 mL) se le agregó NaOH (8,5 mg, 0,21 mmol) ,y la reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeOH y se agregó $KHSO_4$ acuoso para neutralizar la solución. Luego la mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. A una solución de este compuesto (30 mg, 0,08 mmol), 6-(difluorometil)piridin-2-amina (24 mg, 0,17 mmol) en piridina (1 mL), se le agregó T3P® (1 mL, 50% p/p en EtOAc) y la reacción se agitó a ta durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con elución con DCM/MeOH (95/5)

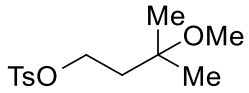
para obtener 3-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, 93,3% como un sólido amarillo. LCMS m/z = 488,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 1,70-1,74 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 4H), 6,37-6,65 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Preparación 100: 2-(azetidin-3-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



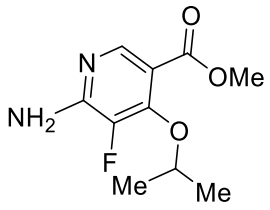
A una solución de 3-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 99, 40 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1 mL) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (10 mL), se neutralizó mediante el uso de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-(azetidin-3-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 30 mg, 85% de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,73 (t, 3H), 4,20-4,22 (m, 5H), 4,34-4,39 (m, 2H), 6,40-6,63 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,89-7,93 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Preparación 101: 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo



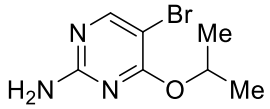
Se agregó TEA (513 mg, 5,07 mmol) y p-TsCl (483 mg, 2,54 mmol) a una solución de 3-metoxi-3-metil-1-butanol (200 mg, 1,69 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a 15 °C durante 14 h. La reacción se lavó con $NaHCO_3$ (15 mL x 2), se extrajo con DCM (30 mL x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema Combiflash®, con elución con PE/EtOAc (75/25) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo (320 mg, 66,0% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,14 (s, 6H), 1,88 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Preparación 102: 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de metilo



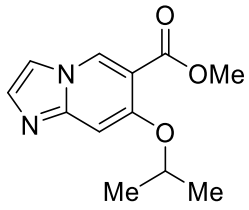
Se agregó bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (2,53 g, 7,14 mmol) a una solución de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (500 mg, 2,38 mmol) en $CHCl_3$ (12 mL) y agua (12 mL) y la reacción se agitó durante 18 h. Las capas se separaron, la fase orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de metilo (118 mg, 21,7% de rendimiento). LCMS m/z = 229,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,37 (dd, 6H) 3,85 (s, 3H) 4,71 (td, 1H) 5,26 (br s, 2H) 8,39 (s, 1H).

Preparación 103: 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina



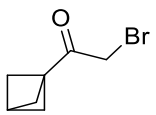
Una mezcla de 4-isopropoxipirimidin-2-amina (5,90 g, 38,5 mmol) y NBS (6,86 g, 38,5 mmol) en $CHCl_3$ (257 mL) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuoso y la capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina. LCMS m/z = 232,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,35 (d, 6H), 5,39 (dq, 1H), 8,00 (s, 1H).

Preparación 104: 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 6-amino-4-isopropoxinicotinamida de metilo (Preparación 2, 100 mg, 0,475 mmol) en MeCN (3 mL) se trató con 2-cloroacetaldehído (157 µL, 1,24 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 1 h. La emzcla enfriada se acidificó mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (0,1 mL), luego, se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en MeOH/H_2O y se purificó mediante HPLC mediante el uso de una columna Hypersep™ SCX, con elución con NH_3/MeOH 2 N para proporcionar 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo. LCMS m/z = 235,0 $[M+H]^+$

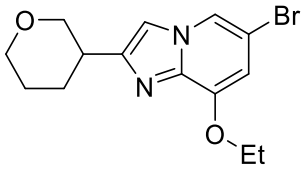
Preparación 105: 2-bromo-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona



Se obtuvo a partir de ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descrito

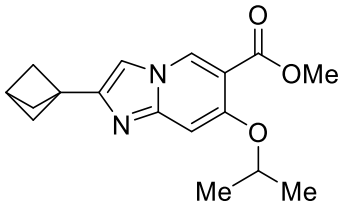
en la Preparación 38.

Preparación 106: 6-bromo-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina



Una mezcla de 5-bromo-3-etoxipiridin-2-amina (1,0 g, 4,61 mmol), 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etan-1-ona (954,5 mg, 4,61 mmol) y $NaHCO_3$ (1,16 g, 13,8 mmol) en MeCN (9,2 mL) se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/Heptanos (0/100 a 30/70) para obtener 6-bromo-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. LCMS m/z = 324,9 $[M+H]^+$

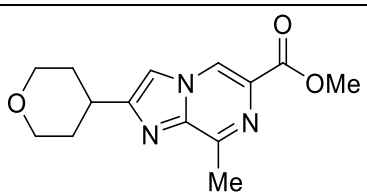
Preparación 107: 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo

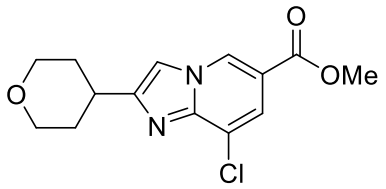
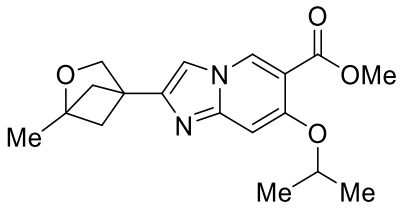
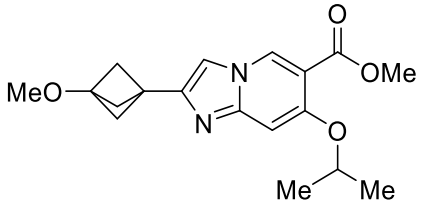
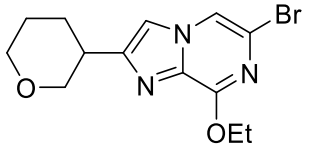


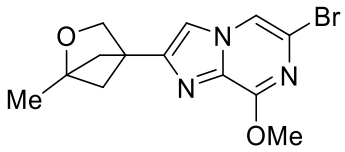
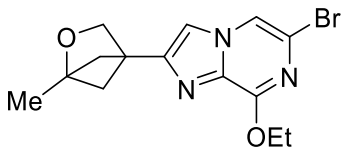
A 6-amino-4-isopropoxinicotinamida de metilo (Preparación 2, 111 mg, 0,529 mmol), 2-bromo-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona (Preparación 105, 100 mg, 0,529 mmol), y $NaHCO_3$ (222 mg, 2,64 mmol) se le agregó MeCN/tolueno (V/V 1/1), (4 mL) a 100 °C. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un sistema automático Isco, con elución con EtOAc/heptanos (0/100 a 100/0) para obtener 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, (89,0 mg, 56,0% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 301,2 $[M+H]^+$.

Preparaciones 108 a 114

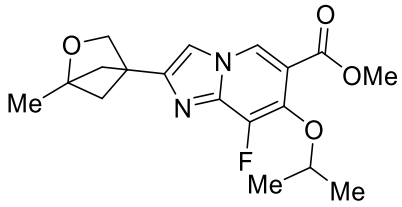
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina y la cetona de bromometilo adecuadas, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 107.

Prep. n.º	Estructura y nombre	Rendimiento/Materiales de partida/Datos
108	 8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-	300 mg, 52% a partir de 5-amino-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo y 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona LCMS m/z = 276,2 $[M+H]^+$.

	il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo	
109	 8-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	280 mg, 50% a partir de 6-amino-5-cloronicotinato de metilo y 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona LCMS m/z = 295,1 $[M+H]^+$
110	 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	1,43 g, 79,0% de rendimiento, a partir de 6-amino-4-isopropoxinicotinamida (Preparación 2) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) LCMS m/z = 331,1 $[M+H]^+$
111	 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo	131,7 mg, 49,2% de rendimiento, a partir de 6-amino-4-isopropoxinicotinamida (Preparación 2) y 2-bromo-1-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona (Preparación 38) LCMS m/z = 331,2 $[M+H]^+$
112	 6-bromo-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina	1,4 g, 93,5% como un sólido amarillo claro a partir de 5-bromo-3-etoxipirazin-2-amina y 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etan-1-ona LCMS m/z = 326,0 $[M+H]^+$

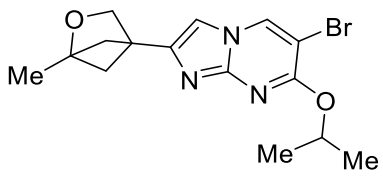
113	 6-bromo-8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina	230 mg, 56,3% de rendimiento como un aceite marrón a partir de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) LCMS m/z = 326,0 $[M+H]^+$
114	 6-bromo-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina	283,4 mg, 91,4% de rendimiento, a partir de 5-bromo-3-etoxipirazin-2-amina y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) LCMS m/z = 340,0 $[M+H]^+$

Preparación 115: 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo



Una mezcla de 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 102, 140 mg, 0,613 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36, 134 mg, 0,613 mmol) y $NaHCO_3$ (155 mg, 1,84 mmol) en EtOH (1,5 mL) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se cargó en seco en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 46,8% de rendimiento). LCMS m/z = 349,0 $[M+H]^+$

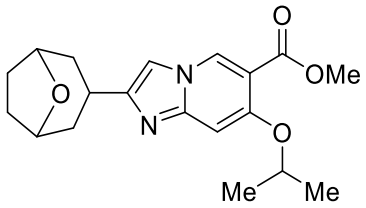
Preparación 116: 6-bromo-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



A una solución de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36, 25,6 g,

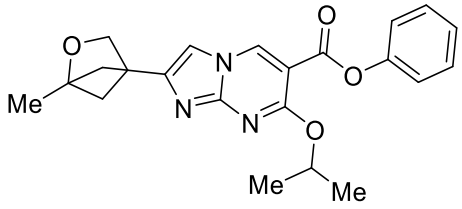
117 mmol) en tolueno (140 mL) y MeCN (140 mL), se le agregó 5-bromo-4-isopropoxipirimidin-2-amina (27,1 g, 117 mmol) y $NaHCO_3$ (29,4 g, 350 mmol) y la reacción se agitó a 95 °C (externo) durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc 100/0 a 20/80) para obtener 6-bromo-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina como un sólido anaranjado (19,7 g, 48%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (d, 6H) 1,53 (s, 3H) 1,93 (dd, 2H) 2,07 (s, 2H) 4,05 (s, 2H), 5,40 - 5,58 (m, 1H), 7,10 (s, 1H) 8,35 (s, 1H).

Preparación 117: 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Una suspensión de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 800 mg, 3,81 mmol), 1-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-cloroetan-1-ona (Preparación 30, 1,08 g, 5,72 mmol) y $NaHCO_3$ (320 mg, 3,81 mmol) en MeOH (40 mL) se calentó a 80 °C en un vial tapado durante 86 h. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para obtener 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 185 mg, 14,1% de rendimiento. LCMS m/z = 345,4 $[M+H]^+$

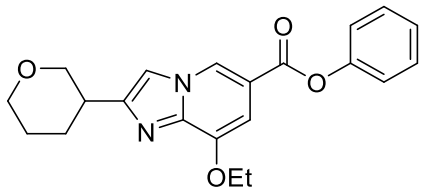
Preparación 118: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de fenilo



Se agregó TEA (22,0 mL, 0,16 mol) a una mezcla de 6-bromo-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 116, 20,4 g, 57,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,30 g, 5,79 mmol), Xantphos (4,00 g, 6,91 mmol) y formiato de fenilo (18,0 g, 0,15 mol) en MeCN (120 mL) a ta, y la reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de fenilo como un aceite marrón (20,0 g, 88% de rendimiento). LCMS m/z = 394,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (d, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,96 (dd, 2H), 2,07-

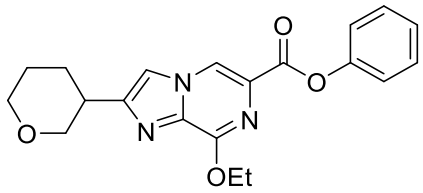
2,17 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,63-5,65 (m, 1H), 7,18-7,51 (m, 6H), 9,04 (s, 1H).

Preparación 119: 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo



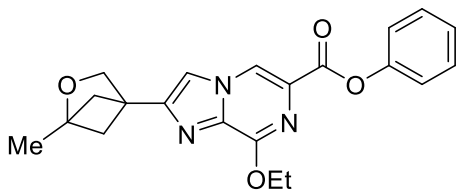
Se agregó formiato de fenilo (269 mg, 2,20 mmol) seguido por XantPhos-Pd-G3 (56,8 mg, 0,055 mmol) a una solución de 6-bromo-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 106, 358 mg, 1,10 mmol) en MeCN (2,8 mL). Se agregó TEA (223 mg, 2,20 mmol) y la reacción se agitó en N_2 a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, las fases separadas y la capa orgánica se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/Heptanos (0/100 a 100/0) para obtener 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo. LCMS m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Preparación 120: 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo



Se agregó TEA (1,49 mL, 10,7 mmol) a una mezcla de 6-bromo-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 112, 1,40 g, 4,29 mmol), $Pd(OAc)_2$ (28,9 mg, 0,129 mmol), Xantphos (149 mg, 0,257 mmol) y formiato de fenilo (1,31 g, 10,7 mmol) en MeCN (12 mL) a ta, y el vial sellado se calentó a 80 °C durante 18 h en N_2. La reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con (3:1 EtOAc:EtOH)/heptanos (0/100 a 50/50) para obtener 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (482 mg, 30,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 368,3 $[M+H]^+$

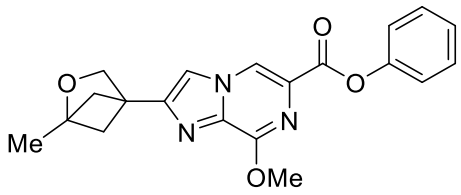
Preparación 121: 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo



Se obtuvo como un sólido amarillo claro, 137 mg, 43,1% de rendimiento, a partir de 6-bromo-8-etoxi-2-

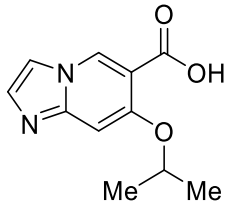
(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 114) y formiato de fenilo de acuerdo con el método descrito en la Preparación 120. LCMS m/z = 380,2 $[M+H]^+$

Preparación 122: 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo



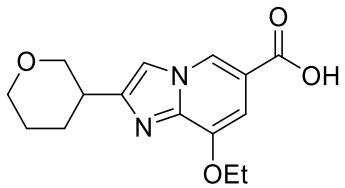
Se agregó TEA (153 mg, 1,51 mmol) a una mezcla de 6-bromo-8-imetoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 113, 196 mg, 0,605 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,50 mg, 0,042 mmol), Xantphos (28,0 mg, 0,048 mmol) y formiato de fenilo (184 mg, 1,51 mmol) en MeCN (2 mL), y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se dividió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. El extracto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (50/50 a 70/30) para obtener 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo como un sólido blancuzco, 151 mg. LCMS m/z = 366,3 $[M+H]^+$

Preparación 123: Ácido 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



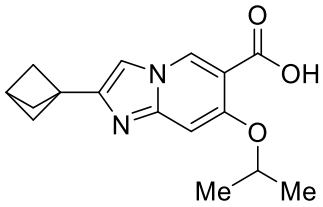
Se agregó LiOH (54 mg, 2,28 mmol) a una solución de 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 104, 107 mg, 0,457 mmol) en THF (3 mL), MeOH (0,5 mL) y agua (1,3 mL) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se acidificó mediante el uso de HCl 4 N en dioxano y luego se concentró al vacío. El producto bruto purificó mediante cromatografía de intercambio iónico mediante el uso de una columna SCX, con elución con NH_3/MeOH 2 N para obtener ácido 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico. LCMS m/z = 221,0 $[M+H]^+$

Preparación 124: Ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



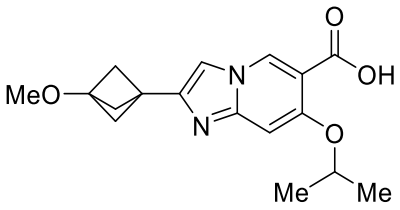
Se obtuvo a partir de 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 119), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 123. LCMS m/z = 291,0 $[M+H]^+$

Preparación 125: Ácido 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



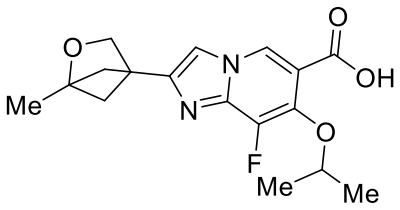
Una mezcla de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 107, 89 mg, 0,296 mmol) y NaOH (279 mg, 6,98 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se agitó a ta durante 16 h en un recipiente sellado. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 N y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con elución con MeCN/ TFA acuoso al 0,1% (10/90 a 70/30) para proporcionar ácido 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un aceite incoloro. LCMS m/z = 287,2 $[M+H]^+$.

Preparación 126: Ácido 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Se obtuvo como un aceite incoloro, 112 mg, 89% de rendimiento a partir de 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 111)de acuerdo el procedimiento descrito en la Preparación 125. LCMS m/z = 317,1 $[M+H]^+$

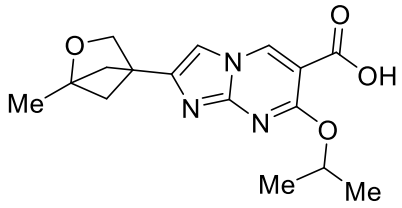
Preparación 127: Ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Una mezcla de 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 115, 110 mg, 0,280 mmol) en MeOH (932 µL), H_2O (932 µL) y THF

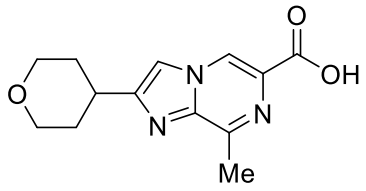
(932 µL) se trató con LiOH (20,1 mg, 0,839 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La solución se acidificó y se evaporó a presión reducida para obtener ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico. LCMS m/z = 335,0 $[M+H]^+$

Preparación 128: Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



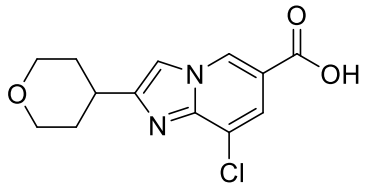
Se agregó $LiOH.H_2O$ (2,55 g, 60,8 mmol) a una solución de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 118, 20,0 g, 50,8 mmol) en THF (80 mL) y agua (6 mL) y la reacción se agitó a ta durante la noche. Se agregó HCl 4 M en dioxano (2,0 mL, 65,8 mmol), se eliminaron los solventes orgánicos y el residuo acuoso se agitó con heptanos: Et_2O 1:1 (100 mL) y luego se decantó. Se agregó Et_2O (150 mL) y MeCN (50 mL), la suspensión se agitó durante 2 h y se separaron las fases. El precipitado resultante se filtró y se lavó con Et_2O para proporcionar ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico como un sólido blancuzco (10,7 g, 57%). LCMS m/z = 318,2 $[M+H]^+$

Preparación 129: Ácido 8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



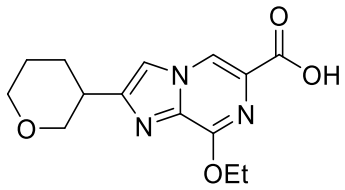
Una mezcla de 8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 108, 150 mg, 0,545 mmol) y $LiOH.H_2O$ (45,7 mg, 1,09 mmol) en MeOH (0,4 mL), THF (3,3 mL) y agua (0,8 mL) se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante el uso de HCl 4 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se secarone n $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener ácido 8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, 75 mg, 52% de rendimiento. LCMS m/z = 262,2 $[M+H]^+$

Preparación 130: Ácido 8-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



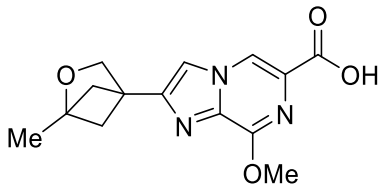
Se obtuvo 70 mg, 49% de rendimiento, a partir de 8-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 109) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 129. LCMS m/z = 281,1 $[M+H]^+$

Preparación 131: Ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



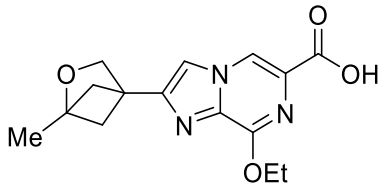
Se obtuvo como un aceite amarillo, con 96% de rendimiento, a partir de 8-etoxi-2-tetrahidropiran-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 120) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 130. LCMS m/z = 292,1 $[M+H]^+$

Preparación 132: Ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



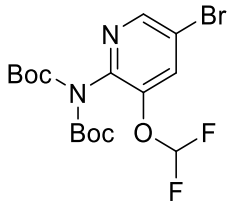
Se agregó NaOH (1 M, 1 mL) a una solución de 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 122, 148 mg, 0,405 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 min, y luego, se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se acidificó hasta pH 5 mediante el uso de HCl 2 N, se extrajocon EtOAc (x 3), y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para obtener ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, 122 mg, como un polvo blanco. LCMS m/z = 290,1 $[M+H]^+$

Preparación 133: Ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



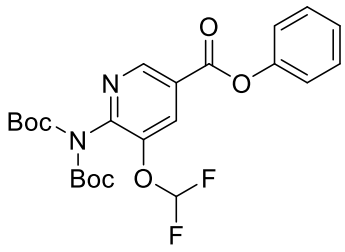
Se agregó LiOH.H_2O (45,5 mg, 1,08 mmol) a una solución de 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 121, 137 mg, 0,361 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (2 mL) y la reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M y luego se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, (108 mg, 98,5% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$

Preparación 134: (5-bromo-(3-(difluorometoxi)piridin-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina (3,00 g, 12,6 mmol) en DCM (31 mL) se le agregó DMAP (1,53 g, 12,6 mmol), TEA (37,6 mmol, 5,2 mL) y Boc_2O (11,5 mL, 50,2 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con (3:1 EtOAC/EtOH)/heptanos (0/100 a 50/50) para obtener (5-bromo-(3-(difluorometoxi)piridin-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (4,2 g, 76% de rendimiento). LCMS m/z = 284,9 $[M\text{-}Boc\text{-}tBu+H]^+$.

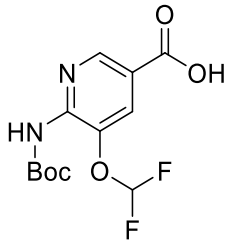
Preparación 135: 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometoxi)nicotinato de fenilo



Se agregó TEA (790 µL, 5,70 mmol) a una mezcla de (5-bromo-(3-(difluorometoxi)piridin-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de fenilo (Preparación 134, 1,0 g, 2,28 mmol), $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,068 mmol), Xantphos (79,1 mg, 0,137 mmol) y formiato de fenilo (621 µL, 5,70 mmol) en MeCN (6,5 mL) y la reacción se agitóa a 80 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida. El producto bruto se

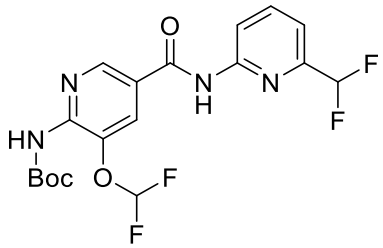
purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con (3:1 EtOAC/EtOH)/heptanos (0/100 a 50/50) tpara obtener 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometoxi)nicotinato de fenilo (1,00 g, 91% de rendimiento). LCMS m/z = 325,2 $[M\text{-}Boc\text{-}tBu+H]^+$

Preparación 136: Ácido 6-((terc-Butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometoxi)nicotínico



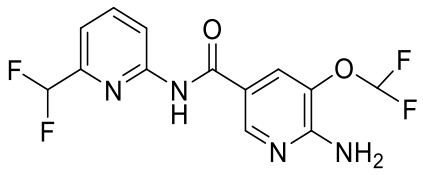
Se obtuvo con 79% de rendimiento a partir de 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometoxi)nicotinato de fenilo (Preparación 135) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 129. LCMS m/z = 249,1 $[M\text{-}tBu+H]^+$

Preparación 137: (3-(difluorometoxi)-5-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (373 mg, 2,07 mmol) y 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometoxi)nicotínico (Preparación 136, 420 mg, 1,38 mmol) en piridina (4,6 mL) se le agregó T3P® (solución de EtOAc al 50%, 4,1 mL, 6,9 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener (3-(difluorometoxi)-5-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo. LCMS m/z = 375,1 $[M\text{-}Boc+H]^+$

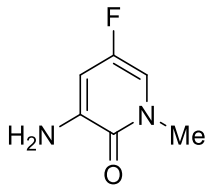
Preparación 138: 6-amino-5-(difluorometoxi)-*N*-(6-(difluorometil)piridin-2-il)nicotinamida



Se agregó TFA (10,5 mmol, 0,8 mL) a una solución de (3-(difluorometoxi)-5-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 137, 451 mg, 1,05 mmol) en DCM (4,2 mL) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se dividió entre EtOAc

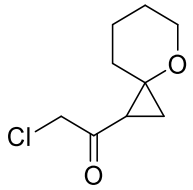
y $NaHCO_3$ y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 6-amino-5-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (300 mg, 86% de rendimiento). LCMS m/z = 331,1 $[M+H]^+$

Preparación 139: 3-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona



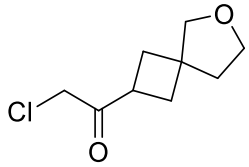
Se agregó zinc (2,97 g, 45,5 mmol) a una mezcla de 5-fluoro-1-metil-3-nitro-piridin-2-ona (559 mg, 3,25 mmol) y NH_4Cl (2,43 g, 45,47 mmol) en MeOH (24 mL) y THF (8 mL) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de Celite®, y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se agregó agua (10 mL), la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y los extractos combinados se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 3-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido marrón (436,0 mg, 94,4% de rendimiento). LCMS m/z = 143,0 $[M+H]^+$

Preparación 140: 2-cloro-1-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona



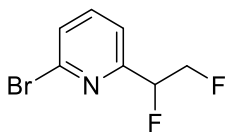
Se preparó a partir de ácido 4-oxaespiro[2.5]octano-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 6.

Preparación 141: 2-cloro-1-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona



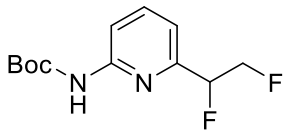
Se preparó a partir de ácido 6-oxaespiro[3.4]octano-2-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 6.

Preparación 142: 2-bromo-6-(1.2-difluoroetil)piridina



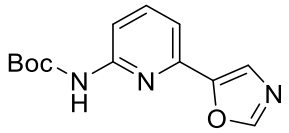
A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etano-1,2-diol (1,60 g, 7,39 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó DAST (2,84 g, 12,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 15-20 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un sistema Combiflash®, con elución con (PE/EtOAc = 10/1 a 3/1) para obtener 2-bromo-6-(1.2-difluoroetil)piridina (500 mg, 44% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 4,70-5,00 (m, 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H).

Preparación 143: (6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



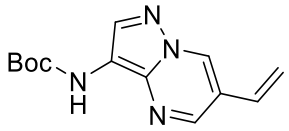
A una solución de 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)piridina (Preparación 142, 50 mg, 0,23 mmol) y carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,34 mmol) en tolueno (3 mL) se le agregó $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0,023 mmol), Xantphos (26 mg, 0,045 mmol) y Cs_2CO_3 (147 mg, 0,450 mmol), la mezcla se desgasificó con N_2 y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 20/1 a 10/1) para obtener el compuesto del título, 100 mg, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 202,8 $[M\text{-}Boc+H]^+$

Preparación 144: (6-(oxazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo como un sólido amarillo, 560 mg, 86,9% de rendimiento, a partir de 5-(6-bromopiridin-2-il)oxazol, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 143. LCMS m/z = 205,9 $[M\text{-}tBu+H]^+$

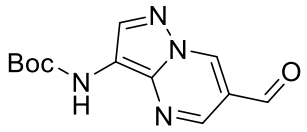
Preparación 145: (6-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de (6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,55 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (590 mg, 3,83 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (2 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (187 mg, 0,255 mmol) y K_2CO_3 (1,06 g, 7,66 mmol), la mezcla se desgasificó con N_2 y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en

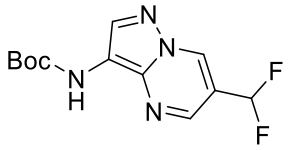
Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 10/1 a 3/1) para obtener (6-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (600 mg, 90,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 9H), 5,44 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,82 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H).

Preparación 146: (6-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



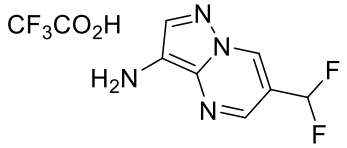
A una solución de (6-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 145, 200 mg, 0,768 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se le agregó K_2OsO_4 (28 mg, 0,077 mmol) y $NaIO_4$ (575 mg, 2,69 mmol) y la reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 10/1 a 1/1) para obtener (6-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 99,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 9H), 6,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Preparación 147: (6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



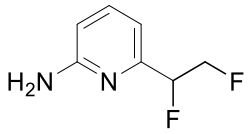
Se obtuvo como un sólido amarillo, 100 mg, 46,1% de rendimiento, a partir de (6-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 146), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 142. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 9H), 6,70-6,80 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,70-8,80 (m, 2H).

Preparación 148: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina



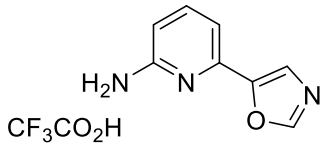
A una solución de (6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 147, 50 mg, 0,176 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (0,5 mL) y la reacción se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 92,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 184,9 $[M+H]^+$

Preparación 149: 6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-amina



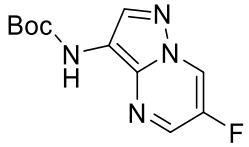
A una solución de (6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 143, 100 mg) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (10,0 mg, 0,085 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-amina, 20,0 mg como un aceite amarillo. LCMS m/z = 159,1 $(M+H)^+$

Preparación 150: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina



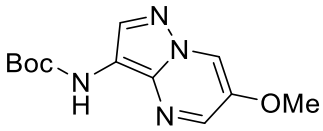
Una solución de (6-(oxazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 144, 50 mg, 0,191 mmol) en TFA (1 mL) y DCM (2 mL) se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 3/1) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina (30 mg, 87,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 162,1 $[M+H]^+$

Preparación 151: (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



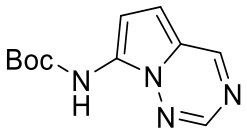
A una solución de ácido 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,442 mmol) en t-BuOH (5 mL) se le agregó DPPA (145,8 mg, 0,530 mmol) y TEA (89,4 mg, 0,883 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un sistema Combiflash® y con elución con (PE/EtOAc = 10/1 a 1/1) para obtener (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 26,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 252,9 $[M+H]^+$

Preparación 152: (6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo



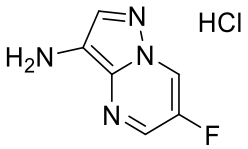
Se obtuvo como un sólido marrón, 150 mg, 13,3% de rendimiento, a partir de ácido 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 151. LCMS m/z = 208,8 $[M-Boc+H]^+$

Preparación 153: pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilcarbamato de terc-butilo



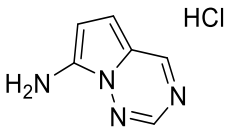
Se preparó como un sólido blanco, a partir de ácido pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxílico, 120 mg, 37,9% de rendimiento, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 151. LCMS m/z = 234,9 $[M+H]^+$

Preparación 154: Clorhidrato de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina



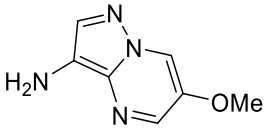
A una solución de (6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 151, 30 mg, 0,119 mmol) en EtOAc (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL) y la solución se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener lorhidrato de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina, como un sólido amarillo (22,0 mg). LCMS m/z = 152,9 $[M+H]^+$

Preparación 155: Clorhidrato de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-amina



Se obtuvo como un sólido amarillo, a partir de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilcarbamato de terc-butilo (Preparación 153) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 154. LCMS m/z = 135,1 $[M+H]^+$

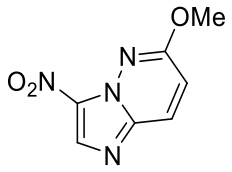
Preparación 156: 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina



Una solución de (6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 152, 130 mg, 0,517 mmol) en EtOAc/HCl (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío,

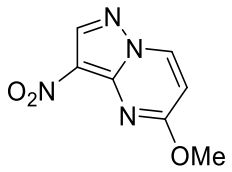
el residuo se neutralizó mediante el uso de $NaHCO_3$ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 5/1 a 1/1) para obtener 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (70 mg, 76,1% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 165,2 $[M+H]^+$

Preparación 157: 6-metoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina



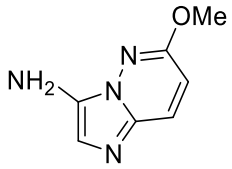
Una solución de 6-cloro-3-nitro-imidazo[1,2-b]piridazina (1,0 g, 5,04 mmol) en NaOMe (4,37 M en MeOH, 4,61 mL) se agitó a ta. La solución se diluyó con NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para obtener 6-metoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina. LCMS m/z = 194,9 $[M+H]^+$

Preparación 158: 5-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina



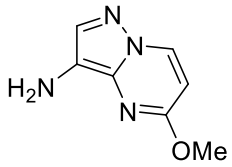
Se obtuvo a partir de 5-cloro-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 157. LCMS m/z = 194,9 $[M+H]^+$

Preparación 159: 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina



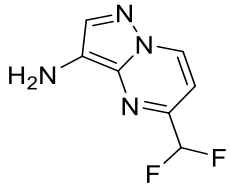
Se agregó Fe (2,88 g, 51,50 mmol) y NH_4Cl (2,75 g, 51,50 mmol) a una solución de 6-metoxi-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (Preparación 157, 999,8 mg, 5,15 mmol) en EtOH (58,52 mL) y H_2O (5,85 mL) y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, y el filtrado se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para obtener 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina. LCMS m/z = 165,0 $[M+H]^+$

Preparación 160: 5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina



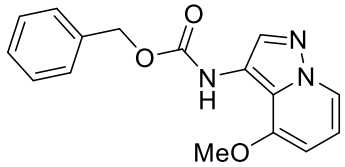
Se obtuvo a partir de 5-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (Preparación 158) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 159. LCMS m/z = 165,0 $[M+H]^+$

Preparación 161: Ácido 5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-amina



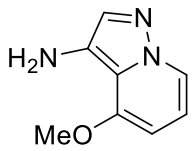
Se obtuvo a partir de 5-(difluorometil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 159.

Preparación 162: (4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbamato de bencilo



A una solución de ácido 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (500 mg, 2,60 mmol) en THF (4 mL) y DIPEA (739,2 mg, 5,72 mmol) en atmósfera de N_2, se le agregó DPPA (787,1 mg, 2,86 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-isocianato-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina. Una solución de 3-isocianato-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina (490 mg, 2,59 mmol) en alcohol bencílico (232,3 mg, 5,18 mmol) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (10 mL) acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para obtener (4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbamato de bencilo (520 mg, 60,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 297,2 $[M+H]^+$

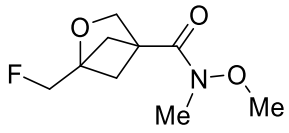
Preparación 163: 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-amina



A una solución de (4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbamato de bencilo (Preparación 162, 520 mg, 1,75 mmol) en MeOH (3,50 mL) y EtOAc (3,50 mL) se le agregó Pd/C (186,1 mg, 1,75 mmol) a 20 °C en

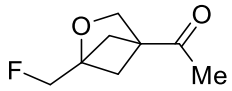
Ar. La mezcla se agitó a 20 °C a 15 psi de H_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (180 mg, bruto) como un sólido blanco. LCMS m/z = 164,2 $[M+H]^+$

Preparación 164: 1-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida



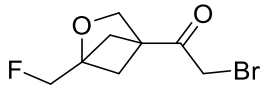
Se agregó CDI (1,21 g, 7,49 mmol) a ácido 4-(fluorometil)-3-oxabiciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (1,00 g, 6,24 mmol) en DCM (10,4 mL), la solución se agitó a ta durante 2 h, luego, se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (609,1 mg, 6,24 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-100% 3:1 EtOAc:EtOH en heptanos) para obtener 1-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida (900 mg, 71,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 204,1 $[M+H]^+$

Preparación 165: 1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona



Se agregó MeLi (1,6 M, 3,46 mL) a una solución de 4-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-3-oxabiciclo[2.1.1]hexano-1-carboxamida (Preparación 164, 900 mg, 4,43 mmol) en THF (8,86 mL) a -78 °C en N_2, la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, luego, se permitió que se entibiara a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (700 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

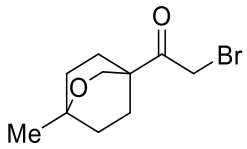
Preparación 166: 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona



Se agregó bromuro de cobre(II) (1,39 g, 6,20 mmol) a 1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 165, 700 mg, 4,43 mmol) en EtOH (12,66 mL) y la reacción se agitó a 70 °C durante 20 min. La reacción se inactivó con hielo y se dividió entre EtOAc y agua/salmuera y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$, salmuera y luego se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (900 mg, 85,7% de

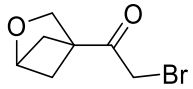
rendimiento) como un aceite amarillo.

Preparación 167: 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona



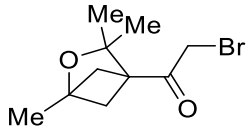
Se agregó DMF (pocas gotas), seguido por dicloruro de oxalilo (5,43 mL, 63 mmol) por goteo a una solución de ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octano-4-carboxílico (7,15 g, 42 mmol) en DCM (150 mL) en Ar y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar cloruro de 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octano-4-carbonilo. Esto se disolvió en DCM (50 mL), se enfrió hasta 0 °C, se agregó diazometano etéreo (3 eq. en 1 L d Et_2O) y la reacción se agitó durante 30 min. Se pasó una corriente de Ar a través de la solución para eliminar el exceso de diazometano y la solución se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con (EtOAc:Hex 30:70%) para proporcionar 3-diazo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)propan-1-ona, 5,0 g. Este producto (5,0 g, 26 mmol) se disolvió en DCM (200 mL), la solución se enfrió hasta 0 °C, se agregó un exceso de 40% de HBr acuoso y la reacción se agitó durante 1 h. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 saturado y se secó en Na_2SO_4. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona (5,3 g, 83%) como un polvo cristalino marrón.

Preparación 168: 1-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-bromoetan-1-ona



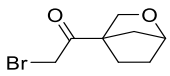
Se obtuvo como un sólido amarillo, 2,70 g, 83% de rendimiento, a partir de ácido 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 167.

Preparación 169: 2-bromo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona



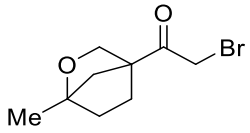
Se obtuvo como un polvo cristalino marrón a partir de ácido 1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 167.

Preparación 170: 1-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-2-bromoetan-1-ona



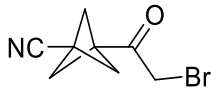
se obtuvo como un aceite amarillo, 5,2 g, a partir de ácido 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 167.

Preparación 171: 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona



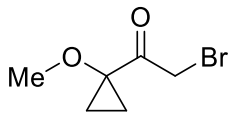
Se obtuvo como un aceite amarillo, 5,0 g, a partir de ácido 1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 167.

Preparación 172: 3-(2-bromoacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo



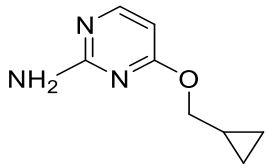
A una solución de ácido 1-cianobiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (200 mg, 1,46 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó dicloruro de oxalilo (370,6 mg, 2,92 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en una mezcla de MeCN (5 mL) y HBr (738,3 mg, 4,38 mmol, 48% de pureza) y se agregó diazometil(trimetil)silano (2 M, 1,10 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agregó HBr adicional (738,3 mg, 4,38 mmol, 48% de pureza). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego, la mezcla se basificó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH>7. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (10 mL x 2). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 3-(2-bromoacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (250 mg, 72,0% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,58 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,13 (s, 2H).

Preparación 173: 2-Bromo-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona



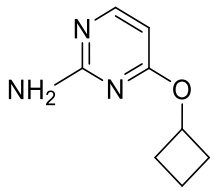
A una solución de ácido 1-metoxiciclopropano-1-carboxílico (1,20 g, 10,34 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó $SOCl_2$ (2,46 g, 20,68 mmol) y DMF (1 gota), la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h luego, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeCN (10 mL), THF (20 mL), la solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó $TMSCHN_2$ (2 M, 10,34 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se agregó HBr (3,49 g, 20,68 mmol, 48% de pureza) y la reacción se agitó durante otros 30 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona (1,0 g, 50,1% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,28-1,31 (m, 2H), 1,39-1,41 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,34 (s, 2H).

Preparación 174: 4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-amina



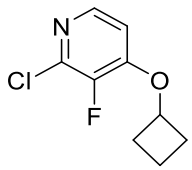
A una solución de ciclopropanometanol (16,70 g, 231,6 mmol) en THF (100 mL) se le agregó NaH (2,78 g, 69,48 mmol, 60% de pureza) a 0 °C en N_2 y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agregó 4-cloropirimidin-2-amina (3,0 g, 23,16 mmol), la reacción se calentó a 15 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL), se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=1:1) para obtener 4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-amina (2,80 g, 69,5% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,28-0,34 (m, 2H), 0,53-0,65 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 1H), 4,06 (d, 2H), 5,15 (br s, 2H), 6,07 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

Preparación 175: 4-ciclobutoxipirimidin-2-amina



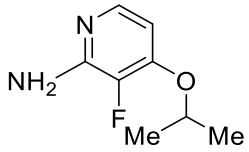
Se obtuvo como un sólido blanco, 3,83 g, 90,11% de rendimiento, a partir de 4-cloropirimidin-2-amina y ciclobutanol, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 174. LCMS m/z = 166,0 $[M+H]^+$

Preparación 176: 2-cloro-4-ciclobutoxi-3-fluoropiridina



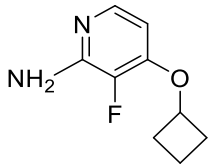
A una solución de 2-cloro-4-hidroxi-3-fluoropiridina (2,0 g, 13,56 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó K_2CO_3 (5,62 g, 40,68 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó ciclobutanol (2,75 g, 20,34 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con PE/EtOAc (3/1) para obtener 2-cloro-4-ciclobutoxi-3-fluoropiridina (2,30 g, 71,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 202,2 $[M+H]^+$

Preparación 177: 3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina



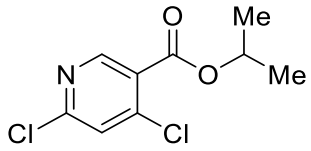
Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)piridina (3,90 g, 20,57 mmol), carbamato de t-butilo (3,37 g, 28,8 mmol), XantPhos-Pd-G3 (975,4 mg, 1,03 mmol) y Cs_2CO_3 (13,40 g, 41,14 mmol) se desgasificó en tolueno (102,9 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (0/100 a 100/0) para obtener 3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina. LCMS m/z = 171,0 $[M+H]^+$

Preparación 178: 4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-amina



Se agrgegó $Pd_2(dba)_3$ (249,8 mg, 0,273 mmol), Xantphos (315,7 mg, 0,546 mmol) y Cs_2CO_3 (2,67 g, 8,18 mmol) a una solución de 2-cloro-4-ciclobutoxi-3-fluoropiridina (Preparación 176, 550 mg, 2,73 mmol) y difenilmetanimina (1,48 g, 8,18 mmol) en tolueno (20 mL), la mezcla se purgó con N_2, luego, se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar N-(4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-il)-1,1-difenilmetanimina (880 mg, 79,1% de rendimiento) como un sólido blanco. Una solución de este compuesto en EtOAc/HCl (4 M, 20 mL) se filtró a 20 °C durante 16 h y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se neutralizó mediante el uso de $NaHCO_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con PE/EtOAc (5/1 a 1/1) para obtener 4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-amina (430 mg, 83,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 183,0 $[M+H]^+$

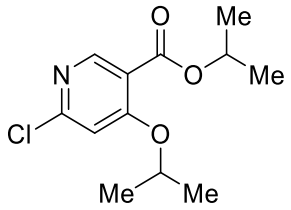
Preparación 179: 4,6-dicloronicotinato de isopropilo



A una mezcla de cloruro de 4,6-dicloronicotinoilo (5,48 g, 26,04 mmol) en THF (50 mL) se le agregó TEA (3,95 g, 39,06 mmol) y propan-2-ol (2,35 g, 39,06 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y los extractos orgánicos

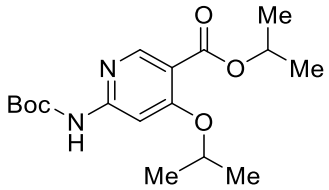
combinados se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=5/1) para proporcionar 4,6-dicloronicotinato de isopropilo (4,70 g, 73,2% de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS m/z = 233,9 $[M+H]^+$

Preparación 180: 6-cloro-4-isopropoxinicotinato de isopropilo



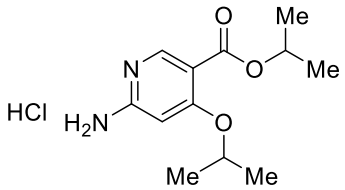
Se agregó NaH (481,9 mg, 60%, 20,1 mmol) a propan-2-ol (45,82 mL, 602,4 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó una solución de 4,6-dicloronicotinato de isopropilo (Preparación 179, 4,70 g, 20,1 mmol) en THF (50 mL) y la reacción se agitó a 10- 15 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc=3/1) para obtener 6-cloro-4-isopropoxinicotinato (3,00 g, 52,2% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 257,9 $[M+H]^+$

Preparación 181: 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-isopropoxinicotinato de isopropilo



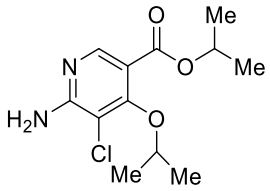
A una solución de 6-cloro-4-isopropoxinicotinato de isopropilo (Preparación 180, 1,50 g, 5,82 mmol) y carbamato de terc-butilo (818,3 mg, 6,98 mmol) en tolueno (30 mL) se le agregó $Pd_2(dba)_3$ (266,5 mg, 0,291 mmol), Xantphos (336,8 mg, 0,582 mmol) y Cs_2CO_3 (3,79 g, 11,64 mmol), la mezcla se desgasificó con N_2 y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc = 10/1 a 1/1) para obtener 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-isopropoxinicotinato de isopropilo (3,60 g, bruto) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (500 MH_Z, $CDCl_3$) δ: 1,34 (d, 6H), 1,43 (d, 6H), 1,55 (s, 9H), 4,79-4,84 (m, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H)..

Preparación 182: Clorhidrato de 6-amino -4-isopropoxinicotinato de isopropilo



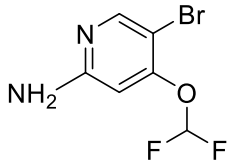
A una solución de 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-isopropoxinicotinato de isopropilo (Preparación 181, 3,60 g, 10,64 mmol) se le agregó HCl/EtOAc (20 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de 6-amino -4-isopropoxinicotinato de isopropilo (3,0 g, bruto) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (500 MH$_Z$, MeOH-d$_4$) δ: 1,33 (d, 6H), 1,43 (d, 6H), 4,80-4,82 (m, 1H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Preparación 183: 6-amino-5-cloro-4-isopropoxinicotinato de isopropilo



A una solución de clorhidrato de 6-amino -4-isopropoxinicotinato de isopropilo (Preparación 182, 500 mg, 2,10 mmol) en MeCN (10 mL) se le agregó NCS (280,4 mg, 2,10 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2SO_3 acuoso (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc=3/1) para obtener 6-amino-5-cloro-4-isopropoxinicotinato, 240 mg, 37,7% de rendimiento como un aceite marrón. LCMS m/z = 273,1 $[M+H]^+$

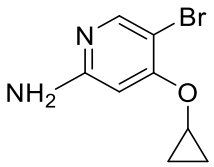
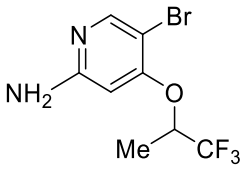
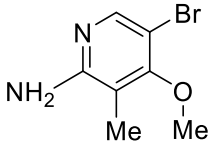
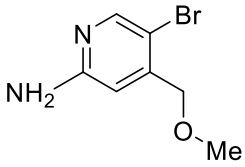
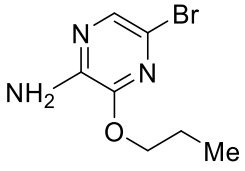
Preparación 184: 5-bromo-4-(difluorometoxi)piridin-2-amina.

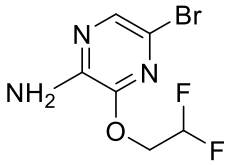
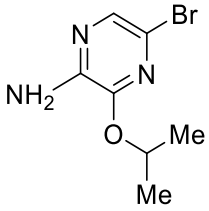
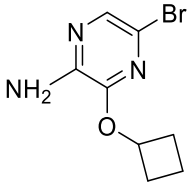


Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,11 g, 6,25 mmol) a una mezcla de 4-(difluorometoxi)piridin-2-amina (1,00 g, 6,25 mmol) en MeCN (15,63 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con heptanos/(3:1 EtOAc:EtOH) (100/0 a 50/50) para obtener 5-bromo-4-(difluorometoxi)piridin-2-amina. (1,10 g, 73,6% de rendimiento). LCMS m/z = 238,9 $[M+H]^+$

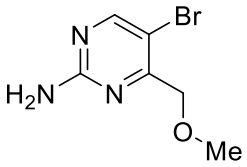
Preparaciones 185 a 192

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina (RNH_2) adecuada y 1-bromopirrolidina-2,5-diona, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 184.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/RNH_2/Rendimiento/Datos
185	 5-bromo-4-ciclopropoxipiridin-2-amina, RNH_2: 4-ciclopropoxipiridin-2-amina 900 mg, 88,2% de rendimiento. LCMS m/z = 229,0 $[M+H]^+$
186	 5-bromo-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-amina RNH_2: 4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-amina 850 mg, 87,7% de rendimiento LCMS m/z = 284,9 $[M+H]^+$
187	 5-bromo-4-metoxi-3-metilpiridin-2-amina, RNH_2: 4-metoxi-3-metilpiridin-2-amina 1,26 g, bruto. LCMS m/z = 217,1 $[M+H]^+$
188	 5-bromo-4-(metoximetil)piridin-2-amina, RNH_2: 4-(metoximetil)piridina-2-amina 1,20 g, 76,4% de rendimiento. LCMS m/z = 217,0 $[M+H]^+$
189	 5-bromo-3-propoxipirazin-2-amina, RNH_2: 3-propoxipirazin-2-amina 620,8 mg, 40,9% de rendimiento como un sólido anaranjado. LCMS m/z = 232,1,

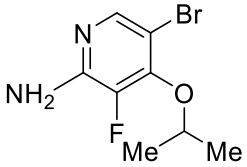
	234,1 $[M+H]^+$
190	 5-bromo-3-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-amina, RNH_2: 3-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-amina 1,0 g, 68,9% de rendimiento. LCMS m/z = 256,0 $[M+H]^+$
191	 5-bromo-3-isopropoxipirazin-2-amina, RNH_2: 3-isopropoxipirazin-2-amina 1,40 g, 36,9% de rendimiento. LCMS m/z = 234,1 $[M+H]^+$
192	 5-bromo-3-ciclobutoxipirazin-2-amina RNH_2: 3-(ciclobutoxi)pirazin-2-amina 950 mg, 64,3% de rendimiento

Preparación 193: 5-bromo-4-(metoximetil)pirimidin-2-amina



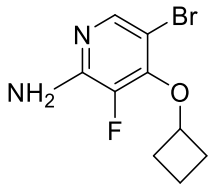
Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,28 g, 7,19 mmol) a una mezcla de 4-(metoximetil)pirimidin-2-amina (1,00 g, 7,19 mmol) en MeCN (10,34 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para obtener 5-bromo-4-(metoximetil)pirimidin-2-amina (1,10 g, 70,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Preparación 194: 5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina



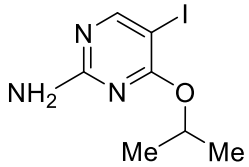
3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 177, 1,10 g, 6,46 mmol) y NBS (1,15 g, 6,46 mmol) se agitaron en MeCN (64,6 mL) a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y luego se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOH/EtOAc (0/100 a 10/90) para obtener 5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina. LCMS m/z = 248,9 $[M+H]^+$

Preparación 195: 5-bromo-4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-amina



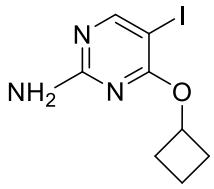
Se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-amina (Preparación 178) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 194, 430 mg, 59,3% de rendimiento. LCMS m/z = 263,1 $[M+H]^+$

Preparación 196: 5-yodo-4-isopropoxipiridin-2-amina



A una solución de 4-isopropoxipirimidin-2-amina (9,60 g, 62,67 mmol) en DCM (200 mL) se le agregó NIS (14,10 g, 62,67 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 15 °C durante 14 h. La mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (150 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash® (PE/EtOAc= 1/1) para obtener 5-yodo-4-isopropoxipiridin-2-amina (9,10 g, 49,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ:1,37 (d, 6H), 4,87 (br s, 2H), 5,28-5,31 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

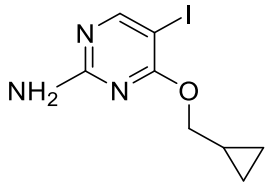
Preparación 197: 4-ciclobutoxi-5-yodopirimidin-2-amina



A una solución de 4-ciclobutoxipirimidin-2-amina (Preparación 175, 4,20 g, 25,43 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó NIS (5,72 g, 25,43 mmol) a 0 °C en N_2 y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (200 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó

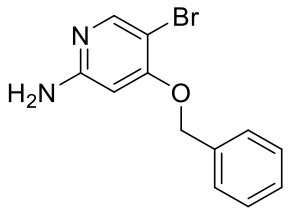
mediante Combiflash® con elución con PE/EtOAc (0 a 1/1) para obtener 4-ciclobutoxi-5-yodopirimidin-2-amina (5,50 g, 66,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 292,5 $[M+H]^+$

Preparación 198: 4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodopirimidin-2-amina



A una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-amina (Preparación 174, 2,80 g, 16,95 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (7,63 g, 33,9 mmol) a 0 °C en N_2 y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash® con elución con PE/EtOAc (1/1) para obtener 4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodopirimidin-2-amina (2,90 g, 55,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z **=** 291,8 $[M+H]^+$

Preparación 199: 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina



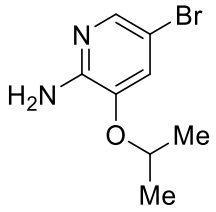
Se agregó NaH (28,92 g, 0,723 mmol, 60% de pureza) a una suspensión de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (100 g, 0,482 mmol) en DMF (800 mL) a -5 °C en Ar y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó alcohol bencílico (78,19 g, 0,723 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta en Ar durante 48 h. La mezcla se diluyó con H_2O (1000 mL), se extrajo con EtOAc (3x 250 mL) y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se cristalizó a partir de hexano:DCM (600 mL:200 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó al aire para proporcionar 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina como un sólido amarillo (87 g, 62%).

Preparación 199A: Bromhidrato de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina

Se suspendió 4-(benciloxi)piridin-2-amina (18,2 g, 90,9 mmol) en AcOH (70 mL) en N_2, la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo, se agregó bromo (4,69 mL, 90,9 mmol) lentamente durante un período de 10 min y la reacción se agitó a ta durante 10 min. El precipitado resultante se filtró y se lavó con AcOH. Los sólidos se secaron al vacío, luego, se agitaron en DCM (100 mL) y MeOH (2,5 mL) durante 4 h. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM (2 x 5 mL) y se secaron

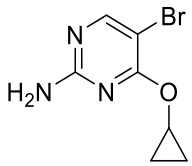
al vacío para obtener bromhidrato de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina (22,7 g, 69%) como un sólido blancuzco.

Preparación 200: 5-bromo-3-isopropoxipiridin-2-amina



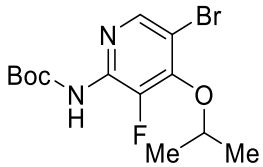
A una solución de 2-amino-5-bromopiridin-3-ol (1,00 g, 5,29 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó 2-yodopropano (1,80 g, 10,58 mmol) y solución de NaOH al 40% (10 mL). Se agregó cloruro de N-metil-N,N-dioctiloctan-1-aminio (373,2 mg, 1,06 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL) y las capas se separaron. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con PE/EtOAc, (86/14) para obtener 5-bromo-3-isopropoxipiridin-2-amina, (460 mg, 35,75% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,26 (d, 6H), 4,57-4,63 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,56 (d, 1H).

Preparación 201: 5-bromo-4-ciclopropoxipiridin-2-amina



Se agregó ciclopropanol (1,67 g, 28,79 mmol) y Cs_2CO_3 (12,51 g, 38,38 mmol) a una solución de 5-bromo-4-cloropirimidin-2-amina (4,0 g, 19,19 mmol) en DMF (48,0 mL) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La solución enfriada se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-bromo-4-ciclopropoxipiridin-2-amina (2,0 g, 45,3% de rendimiento). LCMS m/z = 231,9 $[M+H]^+$

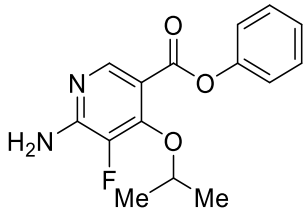
Preparación 202: (5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Se agregó $(Boc)_2O$ (482,5 mg, 2,21 mmol) y DMAP (24,5 mg, 0,20 mmol) a una solución de 5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 194, 500,6 mg, 2,01 mmol) en DCM (20,1 mL) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos

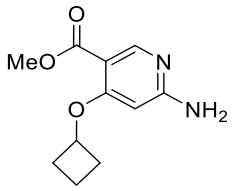
orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para obtener (5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo. LCMS m/z = 294,8 $[M-tBu+H]^+$

Preparación 203: 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de fenilo



Se agregó formiato de fenilo (158,6 mg, 1,30 mmol), XantPhos-Pd-G3 (67,2 mg, 0,065 mmol) y TEA (131,5 mg, 1,30 mmol) de forma secuencial a una solución de (5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 202, 370 mg, 1,06 mmol) en MeCN (6,49 mL), el matraz se purgó con N_2, se selló y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 0 a 100/0 EtOAc-heptanos para obtener 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de fenilo. LCMS m/z = 290,0 $[M+H]^+$

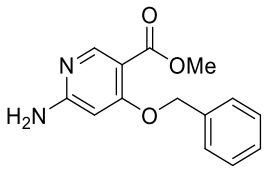
Preparación 204: 6-amino-4-ciclobutoxinicotinato de metilo



Parte A: Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 39,15 g, 979 mmol) en partes a una solución de ciclobutanol (70,47 g, 979 mmol) en DMF (1 L) a ta y se agitó hasta el cese de la evolución de H_2. Se agregó 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (193,4 g, 932 mmol) y la solución resultante se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (4 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con H_2O (4 x 300 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo sólido se cristalizó a partir de benceno para proporcionar 5-bromo-4-ciclobutoxipiridin-2-amina (142,7 g, 63%).

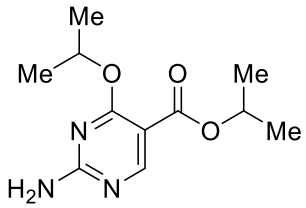
Parte B. 5-bromo-4-ciclobutoxipiridin-2-amina (142,7 g, 587 mmol), TEA (65,2 g, 646 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$●DCM (14,38 g, 17,6 mmol) se disolvieron en MeOH seco (800 mL) y la reacción se calentó hasta 140 °C a 40 bar de CO durante 12 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, la mezcla se vertió en agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se recristalizó a partir de isopropanol para obtener 6-amino-4-ciclobutoxinicotinato de metilo (79,5 g, 61%).

Preparación 205: 6-amino-4-(benciloxi)nicotinato de metilo



Se obtuvo a partir de 4-benciloxi-5-bromopiridin-2-amina, 48 g, 59%, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 204, con la ecepción de que el compuesto se cristalizó a partir de DCM:hexano (1:3 V/V). LCMS m/z = 259,2 $[M+H]^+$

Preparación 206: 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo

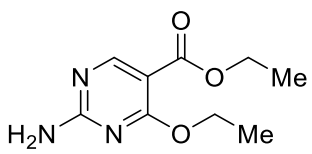


Parte A: A una suspensión de 2-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (71 g, 387 mmol) en AcOH (1,5 L) se le agregó anhídrido acético (73 mL, 773 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró y el sólido se lavó con hexano y se secó a 60 °C durante 24 h para obtener 2-acetamido-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (80 g, 92% de rendimiento).

Parte B: 2-acetamido-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (80 g, 356 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (800 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el exceso de $POCl_3$ al vacío y el residuo se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-acetamido-4-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo, 87 g.

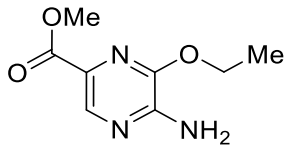
Parte C: A una solución de Na (9,9 g, 420 mmol) en isopropanol (1,5 L) se le agregó en partes 2-acetamido-4-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (30 g, 123 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a ta. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se cristalizó a partir de EtOAc/hexano para obtener 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo, 4,4 g.

Preparación 207: 2-amino-4-etoxipirimidina-5-carboxilato de etilo



Se preparó a partir de 2-acetamido-4-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (Preparación 206, Parte B) y EtOH, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 206, 13,9 g, 55% de rendimiento.

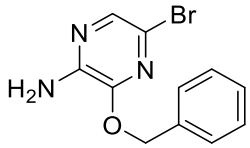
Preparación 208: 5-amino-6-etoxipirazina-2-carboxilato de metilo



Parte A: Una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (47,4 g, 190 mmol) y NaOEt (14 g, 206 mmol) en EtOH (500 mL) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se dividió entre H_2O (400 mL) y EtOAc (500 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener 5-bromo-3-etoxipirazin-2-amina (36,8 g, 90%).

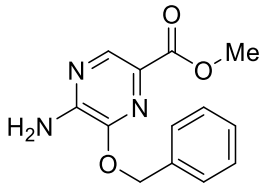
Parte B. Se agregó 5-bromo-3-etoxipirazin-2-amina (36,8 g, 169 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$ (0,7 g) y TEA (27,6 mL, 200 mmol) y MeOH (600 mL) en un autoclave. El reactor se cargó con 40 bar de CO (gas) y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y H_2O y las capas se separaron. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 5-amino-6-etoxipirazina-2-carboxilato de metilo (25 g, 75%). LCMS m/z = 198,0 $[M+H]^+$.

Preparación 209: 3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-amina



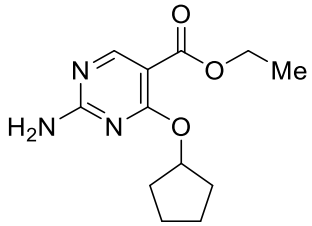
Una suspensión de NaH (6,31 g, 158 mmol) en THF seco (500 mL) a 0 °C se agitó durante 10 min, luego, se agregó alcohol bencílico (16,4 mL, 158 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. Se agregó 3,5-dibromopirazin-2-amina (26,6 g, 105 mmol) y la reacción se entibió hasta reflujo y se agitó durante 10 h. La mezcla enfriada se vertió en agua (1 L) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3×500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ×300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-amina (25 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación 210: 5-amino-6-(benciloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo



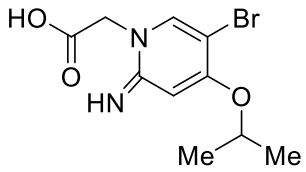
Se agregó 3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-amina (Preparación 209, 34 g, 120 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$ (0,7 g) y TEA (19,9 mL, 145 mmol) a MeOH (600 mL) en un autoclave. El reactor se cargó con 40 bar de CO (gas) y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 5-amino-6-(benciloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo (25 g, 80% de rendimiento).

Preparación 211: 2-amino-4-(ciclopentiloxi)pirimidina-5-carboxilato de etilo



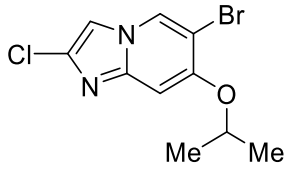
Se agregó NaH (97,9 mg, 2,45 mmol, 60% de pureza) en partes a una mezcla de ciclopentanol (210,8 mg, 2,45 mmol) en THF (9,32 mL) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 min a ta. Se agregó 2-amino-4-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (470 mg, 2,33 mmol) y la reacción se agitó a ta. La reacción se inactivó con NaCl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-amino-4-(ciclopentiloxi)pirimidina-5-carboxilato de etilo. LCMS m/z = 252,1 $[M+H]^+$

Preparación 212: Ácido 2-(5-bromo-2-imino-4-isopropoxipiridin-1(2H)-il)acético



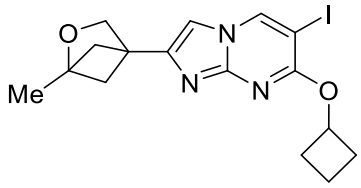
Se agregó TEA (403,1 mg, 3,98 mmol) por goteo a una mezcla de ácido 2-cloroacético (339,6 mg, 3,59 mmol) y agua (1 mL) y la solución se agitó durante 10 min. Se agregó 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 1, 1,0 g, 4,33 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó EtOH y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se filtró y el sólido se secó para obtener ácido 2-(5-bromo-2-imino-4-isopropoxipiridin-1(2H)-il)acético. LCMS m/z = 290,0 $[M+H]^+$

Preparación 213: 6-bromo-2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina



Se agregó cloruro de óxido de fósforo(V) (594,9 mg, 3,88 mmol) a una suspensión de 2-ácido (5-bromo-2-imino-4-isopropoxipiridin-1(2H)-il)acético (Preparación 212, 560,9 mg, 1,94 mmol) en tolueno (19,4 mL) y la reacción se entibió hasta 120 °C durante 2 h con radiación de microondas. La reacción enfriada se vertió en agua con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se neutralizó con NaOH 1 N. Esto se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (0/100 a 100/0) para obtener 6-bromo-2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina. LCMS m/z = 290,8 $[M+H]^+$

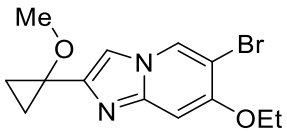
Preparación 214:7-ciclobutoxi-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

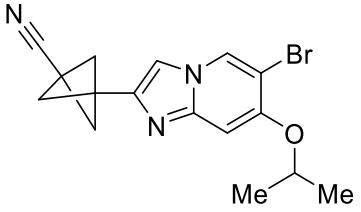
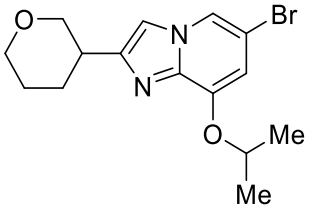
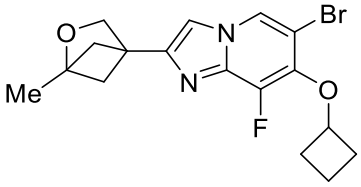
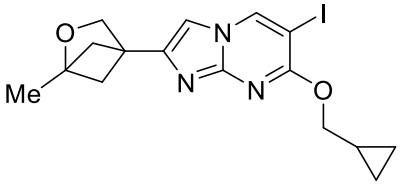


A una solución de 4-ciclobutoxi-5-yodopirimidin-2-amina (Preparación 197, 600 mg, 2,06 mmol) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36, 600 mg, 2,74 mmol) en t-BuOH (10 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (346,1 mg, 4,12 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante CombiFlash® con elución con PE/EtOAc (0 a 1/1) para obtener 7-ciclobutoxi-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (431 mg, 50,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$

Preparaciones 215 a 219

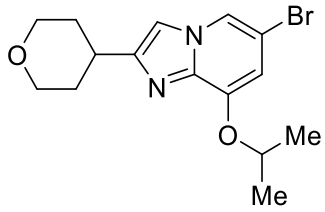
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la amina y la halocetona adecuadas, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 214.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Materiales de partida (SM)/Rendimiento/Datos
215	 6-bromo-7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropi)imidazo[1,2-a]piridina SM: 2-bromo-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona (Preparación 173) y 5-

	bromo-4-etoxipiridin-2-amina, aceite amarillo, 600 mg, 52,3% de rendimiento ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,51 (t, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,10-4,13 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).
216	 3-(6-bromo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo SM: 3-(2-bromoacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (Preparación 172) y 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 1), líquido amarillo 300 mg, 66,6% de rendimiento. LCMS m/z = 347,9 $[M+H]^+$
217	 6-bromo-8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etan-1-ona y 5-bromo-3-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 200), Aceite negro, 1,0 g, 41,9% de rendimiento. LCMS m/z = 340,8 $[M+H]^+$
218	 6-bromo-7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) y 5-bromo-4-ciclobutoxi-3-fluoropiridin-2-amina (Preparación 195), sólido amarillo, 340 mg, 63,7% de rendimiento. LCMS m/z = 383,0 $[M+H]^+$
219	

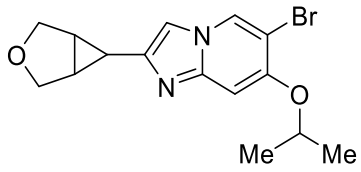
	7-(ciclopropilmetoxi)-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina SM: 4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodopirimidin-2-amina (Preparación 198) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36), sólido amarillo, 670 mg, 32,2% de rendimiento. LCMS m/z = 412,0 $[M+H]^+$

Preparación 220: 6-Bromo-8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



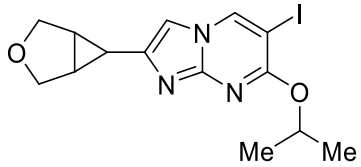
Se obtuvo como un sólido amarillo, 580 mg, 32,9% de rendimiento, a partir de 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona y 5-bromo-3-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 200) de acuerdo con el procedimiento descrito en las Preparaciones 39 a 42. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (d, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 2H), 4,75-4,80 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,83 (d, 1H).

Preparación 221: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-yodo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina



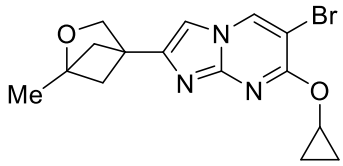
Se obtuvo como un aceite amarillo, a partir de 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 35) y 5-bromo-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 1) de acuerdo con el procedimiento descrito en las Preparaciones 39 a 42, 130 mg, 59,4% de rendimiento, como un aceite marrón. LCMS m/z = 337,0 $[M+H]^+$

Preparación 222: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-yodo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina



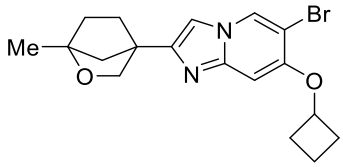
Se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 35) y 5-yodo-4-isopropoxipirimidin-2-amina (Preparación 196), de acuerdo con el procedimiento descrito en las Preparaciones 39 a 42, 190 mg, 19,2% de rendimiento, como un aceite amarillo. LCMS m/z = 385,9 $[M+H]^+$

Preparación 223: 6-bromo-7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



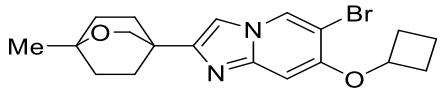
Se obtuvo a partir de 5-bromo-4-ciclopropoxipirimidin-2-amina (Preparación 201) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en las Preparaciones 39 a 42, 74 mg, 12,1% de rendimiento. LCMS m/z = 351,9 $[M+H]^+$

Preparación 224: 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171, 575 mg, 2,47 mmol), 5-bromo-4-ciclobutoxipiridin-2-amina (Preparación 204, Parte A, 500 mg, 2,06 mmol) y $NaHCO_3$ (518 mg, 6,17 mmol) en MeCN (6 mL) y tolueno (4 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc para obtener 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina como un aceite marrón pálido (636 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,47 (s, 3H), 1,70-2,00 (m, 6H), 2,10-2,30 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

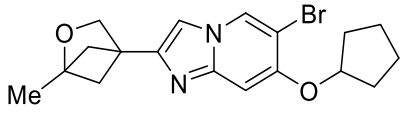
Preparación 225: 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-i)imidazo[1,2-a]piridina



Una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona (Preparación 167, 593 mg, 2,40 mmol), 5-bromo-4-ciclobutoxipiridin-2-amina (Preparación 204, Parte A, 486 mg, 2,0 mmol) y $NaHCO_3$ (504 mg, 6,0 mmol) en MeCN (6 mL) y tolueno (4 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los productos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc para obtener 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina como un aceite marrón (688 mg, 88%). ^1H

NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,15 (s, 3H), 1,73-2,02 (m, 8H), 2,09-2,32 (m, 4H), 2,51-2,66 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,79-4,85 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

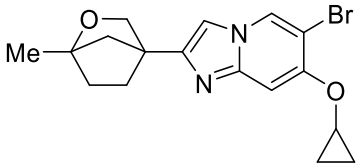
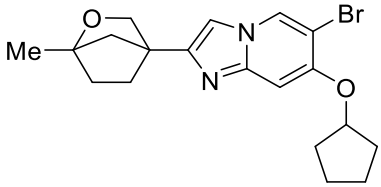
Preparación 226: 6-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

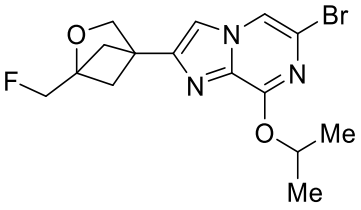
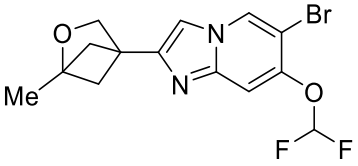
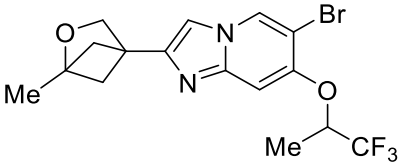
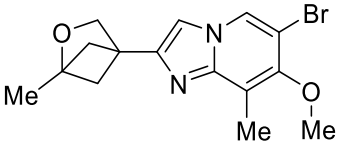


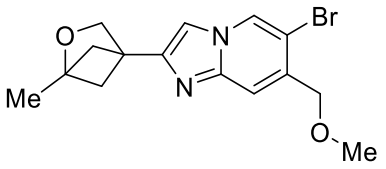
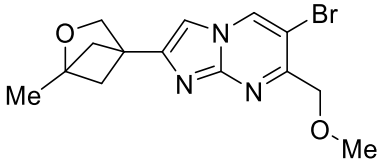
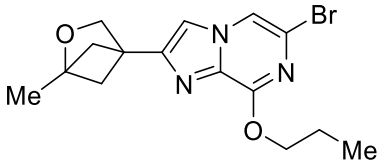
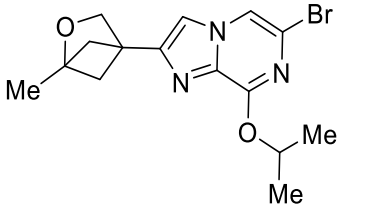
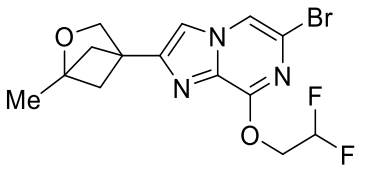
Se agregó 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36, 460 mg, 2,10 mmol) y $NaHCO_3$ (441 mg, 5,25 mmol) a una suspensión de 5-bromo-4-(ciclopentoxi)piridin-2-amina (450 mg, 1,75 mmol) en MeCN (2,10 mL) y tolueno (1,40 mL) y la reacción se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-100% EtOAc/heptanos) para obtener 6-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina, 660 mg, 42,7%. LCMS m/z = 377,1 $[M+H]^+$.

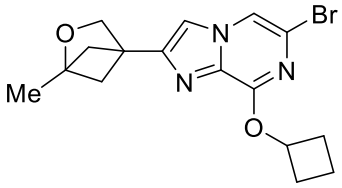
Preparaciones 227 a 238

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina adecuada y la cetona de bromo adecuada, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 226.

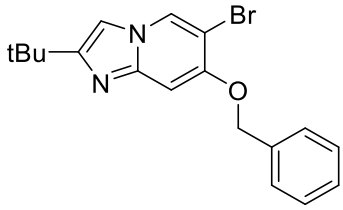
Prep. n.º	Estructura/Nombre/Materiales de partida (SM)/Rendimiento/Datos
227	 6-bromo-7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-ciclopropoxipiridin-2-amina (Preparación 185) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171) LCMS m/z = 365,0 $[M+H]^+$
228	 6-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-(ciclopentoxi)piridin-2-amina y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171) LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$

229	 6-bromo-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina SM: 5-bromo-3-isopropoxipirazin-2-amina (Preparación 191) y 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 166) 400 mg, 62,8% de rendimiento. LCMS m/z = 372,1 $[M+H]^+$
Mediante el uso de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona como la cetona de bromo adecuada (Preparación 36)	
230	 6-bromo-7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-(difluorometoxi)piridin-2-amina (Preparación 184) 400 mg, 53,3% de rendimiento. LCMS m/z = 361,0 $[M+H]^+$
231	 6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-amina (Preparación 186) 500 mg, 70,5% de rendimiento. LCMS m/z = 405,1 $[M+H]^+$
232	 6-bromo-7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-metoxi-3-metilpiridin-2-amina (Preparación 187) 330 mg, 70,9% de rendimiento LCMS m/z = 339,1 $[M+H]^+$

233	 6-bromo-7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina SM: 5-bromo-4-(metoximetil)piridin-2-amina (Preparación 188) 520 mg, 60,9% de rendimiento. LCMS m/z = 337,0 $[M+H]^+$
234	 6-bromo-7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina SM: 5-bromo-4-(metoximetil)pirimidin-2-amina (Preparación 193) 130 mg, 12,0% de rendimiento. LCMS m/z = 338,0 $[M+H]^+$
235	 6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina SM: 5-bromo-3-propoxipirazin-2-amina (Preparación 189) 300 mg, 66,0% de rendimiento. LCMS m/z = 354,1 $[M+H]^+$
236	 6-bromo-8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina SM: 5-bromo-3-isopropoxipirazin-2-amina (Preparación 191) 350 mg, 57,8% de rendimiento. LCMS m/z = 354,1 $[M+H]^+$
237	 6-bromo-8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina SM: 5-bromo-3-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-amina

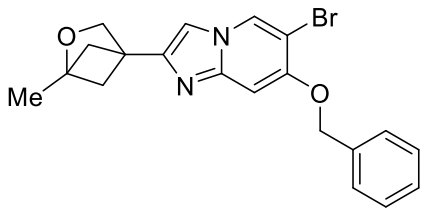
	(Preparación 190) 220 mg, 42,6% de rendimiento. LCMS m/z = 376,1 $[M+H]^+$
238	 6-bromo-8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina SM: 5-bromo-3-ciclobutoxipirazin-2-amina (Preparación 192) 340 mg, 65,3% de rendimiento. LCMS m/z = 364,1 $[M+H]^+$

Preparación 239: 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina



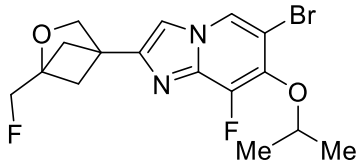
Se agregó K_2CO_3 (7,92 g, 57,32 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina (Preparación 199, 8,0 g, 28,66 mmol) y 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona (6,41 g, 35,83 mmol) en MeCN (50 mL) y la reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 0-100% EtOAc-heptanos para obtener 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina. LCMS m/z = 360,0 $[M+H]^+$

Preparación 240: 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



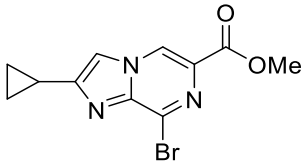
Se obtuvo a partir de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina (Preparación 199) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 239. LCMS m/z = 401,0 $[M+H]^+$

Preparación 241: 6-bromo-8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina



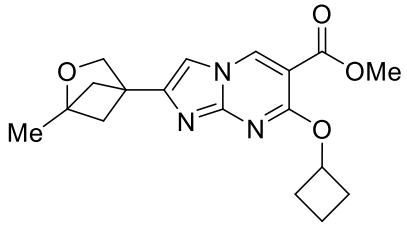
Se obtuvo a partir de 5-bromo-3-fluoro-4-isopropoxipiridin-2-amina (Preparación 194) y 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 166), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 239. LCMS m/z =388,9 $[M+H]^+$

Preparación 242: 8-bromo-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo



Una mezcla de 5-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,31 mmol), $NaHCO_3$ (1,09 g, 12,93 mmol) y 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona (878,1 mg, 5,39 mmol) en MeCN:tolueno (10 mL) se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentrño al vacío. El residuo se purificó mediante un sistema de purificación Isco (0-30% 3:1 EtOAc:EtOH en heptanos) para obtener 8-bromo-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (437 mg, 34,2% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 295,9 $[M+H]^+$

Preparación 243: 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo

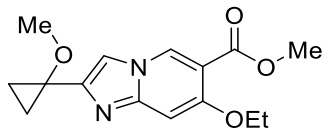
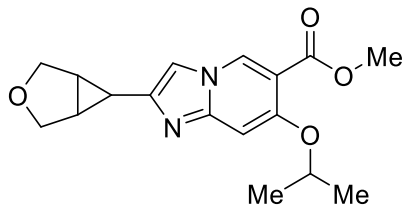
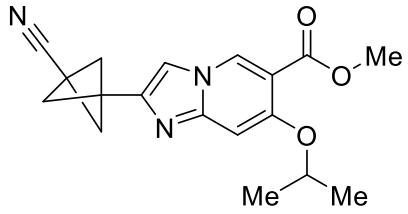


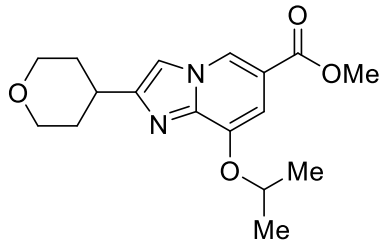
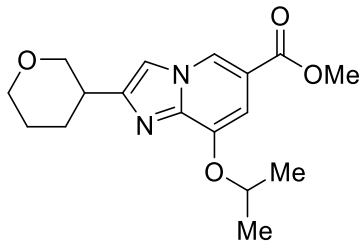
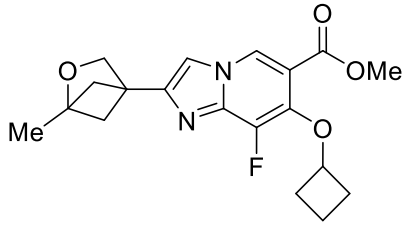
A una solución de 7-ciclobutoxi-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 214, 431 mg, 1,05 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (76,8 mg, 0,105 mmol) y TEA (1,06 g, 10,50 mmol) y la mezcla se desgasificó con CO, luego, se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante CombiFlash® (PE/EtOAc = 0 a 1/1) para obtener 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (283 mg, 76,1% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 344,2 $[M+H]^+$

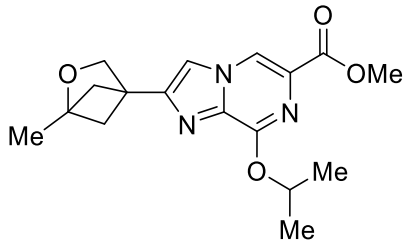
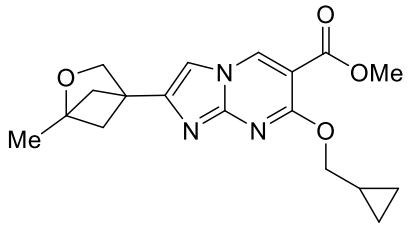
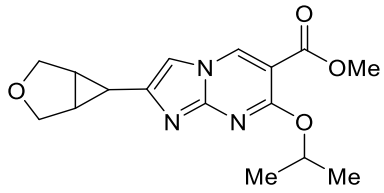
Preparaciones 244 a 252

A una solución del haluro adecuado (1,0 equiv.) en MeOH se le agregó TEA (10,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 equiv. a 0,2 equiv.) a 15 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C en CO a 50 psi durante 24 h. La

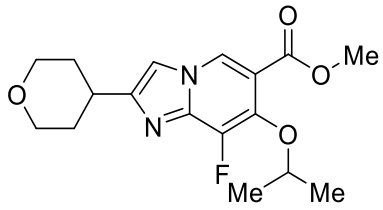
reacción enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de Combiflash® con elución con DCM/EtOAc o PE/EtOAc, en un gradiente adecuado para obtener el compuesto del título.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Material de partida (SM)/Rendimiento/Datos
244	 7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 215) (500 mg, 89,2% de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS m/z = 290,9 $[M+H]^+$
245	 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-yodo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina (Preparación 221) 60 mg, 53,3% de rendimiento. LCMS m/z = 317,1 $[M+H]^+$
246	 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 3-(6-bromo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (Preparación 216) 130 mg, 65,7% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 326,0 $[M+H]^+$

247	 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 220) 430 mg, 76,3% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 319,0 $[M+H]^+$
248	 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 217) 1,0 g, bruto como un aceite negro. LCMS m/z = 319,2 $[M+H]^+$
249	 7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 218) 270 mg, 78,3% de rendimiento. LCMS m/z = 361,0 $[M+H]^+$

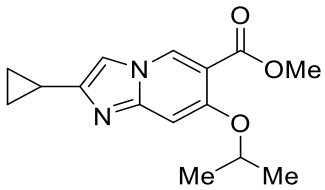
250	 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo SM: 6-bromo-8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 236) 280 mg, 89,3% de rendimiento como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52 (d, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,97-1,99 (m, 2H), 2,10-2,12 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,72-5,79 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).
251	 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo SM: 7-(ciclopropilmetoxi)-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 219) 532,0 mg, 96,6% de rendimiento LCMS m/z = 343,9 $[M+H]^+$
252	 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo SM: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-yodo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 222) 130 mg, 77,2% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 318,1 $[M+H]^+$

Preparación 253: 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



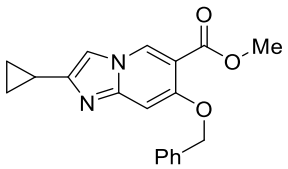
Una mezcla de 6-amino-5-fluoro-4-isopropoxinicotinato de fenilo (Preparación 203, 120 mg, 0,413 mmol), 2-bromo-1-tetrahidropiran-4-il-etanona (85,6 mg, 0,413 mmol) y $NaHCO_3$ (104,2 mg, 1,24 mmol) en EtOH (1,03 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla enfriada se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (90 mg, 54,6% de rendimiento). Este producto se disolvió en MeOH, se agregó $NaHCO_3$ (189,7 mg) y la solución se calentó a 45 °C durante la noche. La solución enfriada se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (60 mg, 79,0% de rendimiento). LCMS m/z = 337,0 $[M+H]^+$

Preparación 254: 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



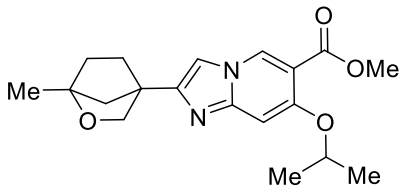
Una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 20 g, 95,1 mmol), 2-bromo-1-ciclopropil-etan-1-ona (18,61 g, 114,2 mmol) y $NaHCO_3$ (7,99 g, 95,1 mmol) en EtOH (200 mL) se calentó a 80 °C durante 96 h en un recipiente sellado. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (3x 100 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se cristalizó a partir de hexano/MeCN (200 mL/50 mL), el sólido se recogió y se lavó con hexano y se secó al aire para proporcionar 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (14 g, 41,5%). LCMS m/z = 275,2 $[M+H]^+$

Preparación 255: 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



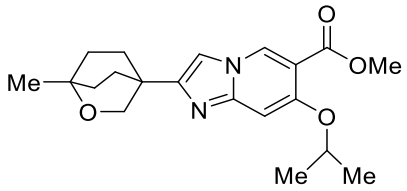
Se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-amino-4-(benciloxi)nicotinato de metilo (Preparación 205) y 2-cloro-1-ciclopropil-etan-1-ona, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 254, 8,5 g, 30% de rendimiento. LCMS m/z = 323,2 $[M+H]^+$.

Preparación 256: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



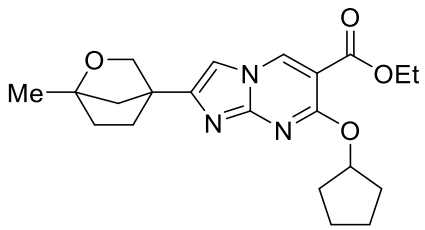
Una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona Preparación 171, 489,5 mg, 2,10 mmol), 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 420,5 mg, 2,0 mmol) y $NaHCO_3$ (504 mg, 6,0 mmol) en MeCN (6 mL) y tolueno (4 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo pálido (542 mg, 78%). LCMS m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Preparación 257: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



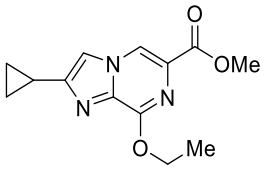
Una mezcla de $NaHCO_3$ (718 mg, 8,55 mmol), 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 650 mg, 2,85 mmol) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona (Preparación 167, 704 mg, 2,85 mmol) en MeCN (4 mL) y tolueno (4 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. Se agregó MeOH y SiO_2 y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% 3/1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo, 900 mg, 88% de rendimiento. LCMS m/z = 359,2 $[M+H]^+$.

Preparación 258: 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo



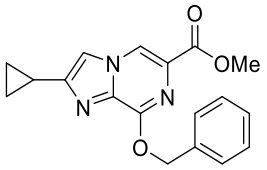
Se obtuvo, 300 mg, 33,4% de rendimiento, a partir de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171) y 2-amino-4-(ciclopentiloxi)pirimidina-5-carboxilato de etilo (Preparación 211) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 257. LCMS m/z = 386,3 $[M+H]^+$

Preparación 259: 2-ciclopropil-8-etoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo



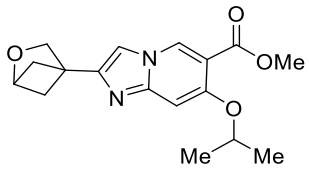
Se obtuvo como un sólido amarillo claro, 381 mg, 57,4% de rendimiento, a partir de 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona y 5-amino-6-etoxipirazina-2-carboxilato de metilo (Preparación 208), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 257. LCMS m/z = 262,1 $[M+H]^+$

Preparación 260: 8-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo



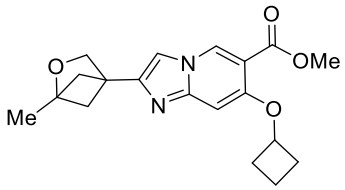
Se obtuvo, 991 mg, 79,4% de rendimiento, a partir de 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona y 5-amino-6-(benciloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo (Preparación 210), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 257. LCMS m/z = 324,1 $[M+H]^+$

Preparación 261: 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



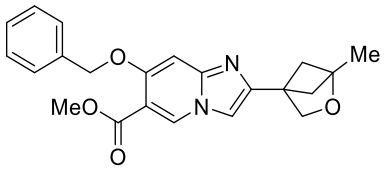
Una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de metilo (Preparación 2, 1,30 g, 6,18 mmol), 1-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 168, 1,52 g, 7,42 mmol) y $NaHCO_3$ (623 mg, 7,42 mmol) en MeCN (25 mL) y tolueno (25 mL) se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Los prodctos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (1,65 g). LCMS m/z = 317,2 $[M+H]^+$

Preparación 262: 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



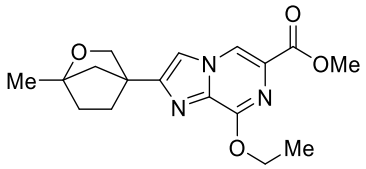
Se obtuvo como un aceite amarillo, 4,5 g, bruto, a partir de 6-amino-4-ciclobutoxinicotinato de metilo (Preparación 204) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 261, LCMS m/z = 343,0 $[M+H]^+$.

Preparación 263 : 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



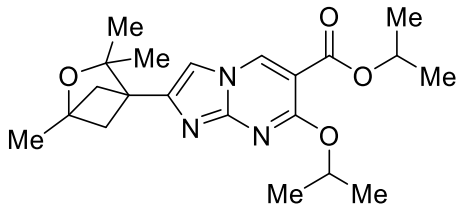
Se obtuvo como un sólido marrón, 16,2 g, a partir de 6-amino-4-(benciloxi)nicotinato de metilo (Preparación 205) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 261. LCMS m/z = 379,2 $[M+H]^+$

Preparación 264: 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo



Se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-amino-6-etoxipirazina-2-carboxilato de metilo (Preparación 208) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 107 (1,41 g, 83,9% de rendimiento). LCMS m/z = 332,2 $[M+H]^+$

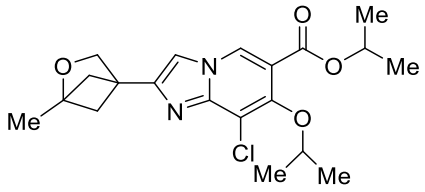
Preparación 265: 7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo



Se obtuvo, 330 mg, 68,1% de rendimiento, a partir de 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo (Preparación 206) y 2-bromo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona

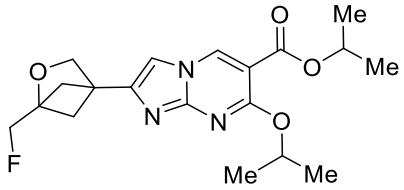
(Preparación 169) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 107. LCMS m/z = 388,2 $[M+H]^+$

Preparación 266: 8-cloro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo



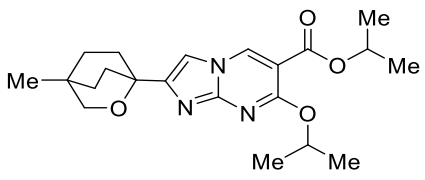
A una solución de 6-amino-5-cloro-4-isopropoxinicotinato de isopropilo (Preparación 183, 240 mg, 0,880 mmol) en t-BuOH (20 mL) se le agregó 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 36, 300 mg, 1,37 mmol) y $NaHCO_3$ (147,8 mg, 1,76 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante CombiFlash® (PE/EtOAc= 3/1) para obtener 8-cloro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo (310 mg, 80,7% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS m/z = 393,0 $[M+H]^+$

Preparación 267: 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilao de isopropilo



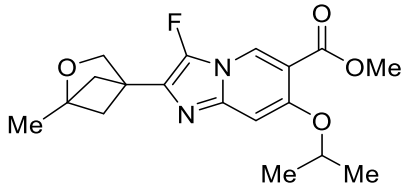
Una mezcla de $NaHCO_3$ (315 mg, 3,75 mmol), 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo (Preparación 206, 299 mg, 1,25 mmol) y 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 166, 370,4 mg, 1,56 mmol) en MeCN (3 mL) y tolueno (3 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. Se agregó MeOH y SiO_2 y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de carga seca (0-40%, 3/1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (170 mg, 36,0%). LCMS m/z = 378,2 $[M+H]^+$

Preparación 268: 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo



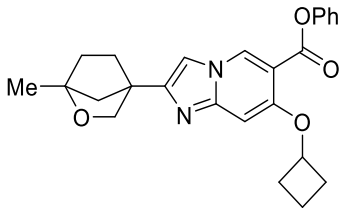
Una mezcla de $NaHCO_3$ (685 mg, 8,15 mmol), 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo (Preparación 206, 650 mg, 2,72 mmol) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona de isopropilo (Preparación 167, 839 mg, 3,40 mmol) en MeCN (3,8 mL) y tolueno (3 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. Se agregó MeOH y SiO_2 y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de carga seca (0-50%, 3/1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (700 mg, 66,0%). LCMS m/z = 388,5 $[M+H]^+$

Preparación 269: 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo



Se agregó F-TEDA (167,6 mg, 0,473 mmol) a una mezcla de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 60, 499 mg, 1,51 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (369 mg, 3,02 mmol) en $CHCl_3$ (5,44 mL) y agua (604,4 µL) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-40%, EtOAc/EtOH 3:1 en heptanos) para obtener 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo, 170 mg, 32,3% de rendimiento, LCMS m/z = 349,2 $[M+H]^+$

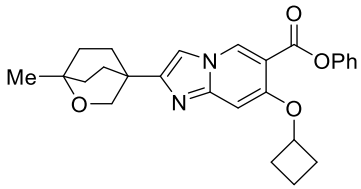
Preparación 270: 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo



Se agregó TEA (344 mg, 3,40 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 224, 512 mg, 1,36 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21,4 mg, 0,095 mmol), Xantphos (63,0 mg, 0,109 mmol) y formiato de fenilo (415 mg, 3,40 mmol) en MeCN (6 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La reacción enfriada se dividió entre EtOAc y salmuera, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con

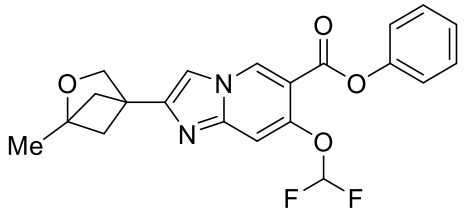
elución con EtOAc para obtener 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo como un aceite amarillo pálido (499 mg, 87,0%). LCMS m/z = 419,3 $[M+H]^+$

Preparación 271: 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo



Se agregó TEA (445,2 mg, 4,40 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 225, 688 mg, 1,76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (19,7 mg, 0,088 mmol), Xantphos (81,5 mg, 0,142 mmol) y formiato de fenilo (496 mg, 4,07 mmol) en MeCN (8 mL) a ta y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción enfriada se dividió entre EtOAc y salmuera, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (50/50 a 90/10) para obtener 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo como un aceite amarillo pálido, 615 mg 81,0% de rendimiento. LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$

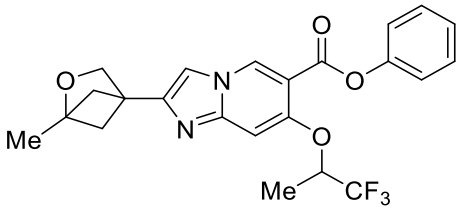
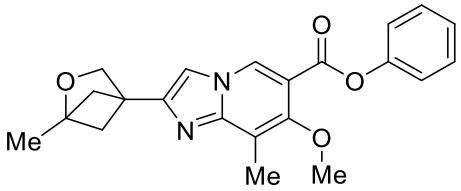
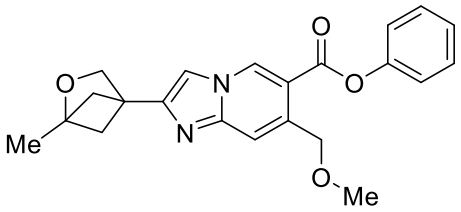
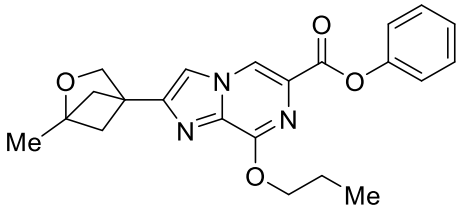
Preparación 272: 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo

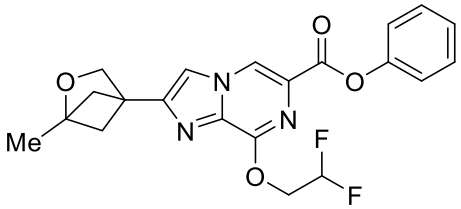
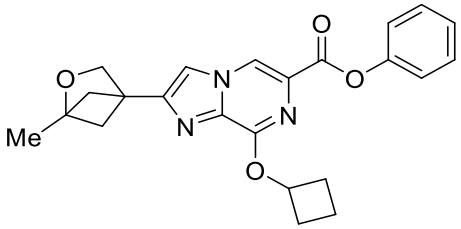
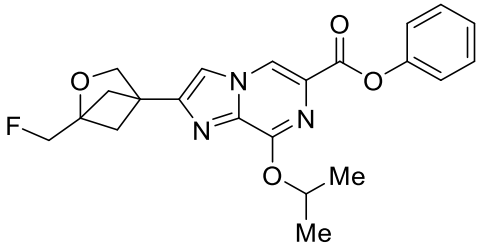


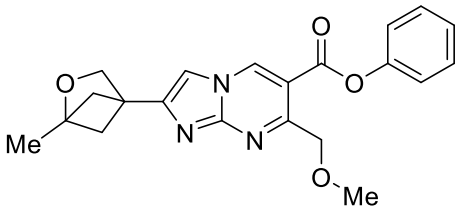
Se agregó TEA (176,1 mg, 1,74 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 230, 250 mg, 0,696 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,7 mg, 0,021 mmol), Xantphos (24,1 mg, 0,042 mmol) y formiato de fenilo (212,5 mg, 1,74 mmol) en MeCN (2,78 mL) a ta en un vial cerrado, y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla enfriada se cargó en seco en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna con elución con (0-40% heptanos/3:1 EtOAc:EtOH), para obtener 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (210 mg, 75,3% de rendimiento). LCMS m/z = 401,2 $[M+H]^+$

Preparaciones 273 a 280

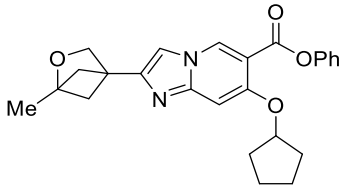
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del bromuro y el formiato de fenilo adecuados, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 272.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Materiales de partida (SM)/Rendimiento/Datos
273	 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 231) 300 mg, 77,8% de rendimiento. LCMS m/z = 447,1 $[M+H]^+$
274	 7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 232) 350 mg, 94,5% de rendimiento. LCMS m/z = 379,2 $[M+H]^+$
275	 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 233) 480 mg, 82,4% de rendimiento. LCMS m/z = 379,2 $[M+H]^+$
276	

	2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 235) 350 mg, 62,6% de rendimiento. LCMS m/z = 394,3 $[M+H]^+$
277	 8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 237) 180 mg, 73,7% de rendimiento. LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$
278	 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 238) 170 mg, 76,3% de rendimiento. LCMS m/z = 406,2 $[M+H]^+$
279	 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 229) 270 mg, 81,0% de rendimiento. LCMS m/z = 412,2 $[M+H]^+$

280	 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 234) 100 mg, 68,5% de rendimiento. LCMS m/z = 380,2 $[M+H]^+$

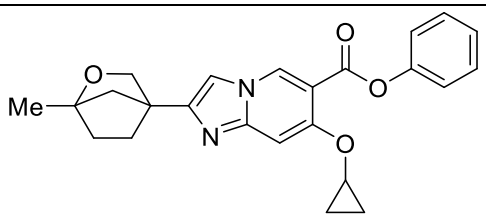
Preparación 281: 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo

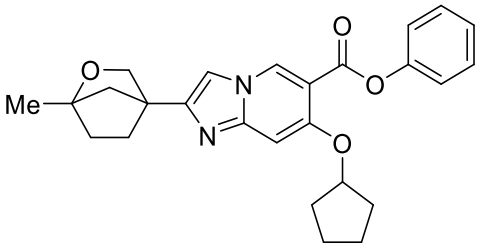
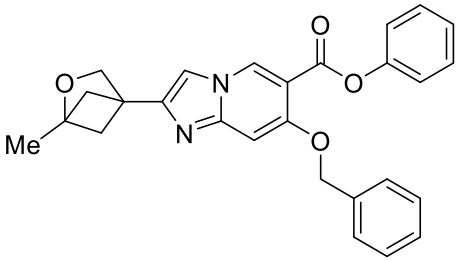
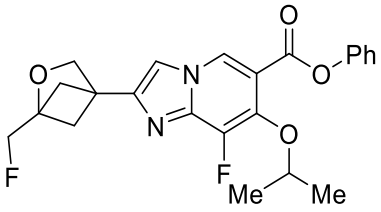


Se agregó XantPhos-Pd-G3 (23,2 mg, 0,022 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 226, 282 mg, 0,747 mmol), formiato de fenilo (469 mg, 3,84 mmol) y TEA (151 mg, 1,49 mmol) en MeCN (7,5 mL), la mezcla se desgasificó N_2 y se entibió hasta 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (250 mg, 80%). LCMS m/z = 419,2 $[M+H]^+$.

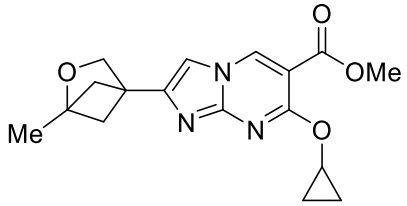
Preparaciones 282 a 285

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del bromuro y el formiato de fenilo adecuados, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 281.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Material de partida (SM)/Datos
282	 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-

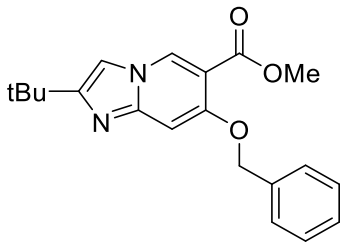
	oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 227) LCMS m/z = 405,2 $[M+H]^+$
283	 7-ciclopentiloxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 228) LCMS m/z = 433,0 $[M+H]^+$
284	 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 240) LCMS m/z = 441,1 $[M+H]^+$
285	 8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo SM: 6-bromo-8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina (Preparación 241) LCMS m/z = 429,0 $[M+H]^+$

Preparación 286: 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo



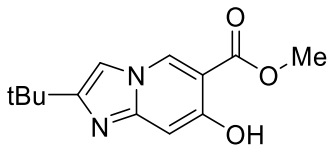
Se agregó formiato de m-tolilo (51,6 mg, 0,423 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (Preparación 223, 74 mg, 0,211 mmol), Xantphos Pd G3 (10,9 mg, 10,57 µmol) y TEA (42,7 mg, 0,423 mmol) en MeCN (528 µL) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (2,09 mL) y se agregó $NaHCO_3$ (176 mg, 2,09 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante la noche, se enfrió hasta ta, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo, (26,0 mg, 37,7% de rendimiento). LCMS m/z = 330,0 $[M+H]^+$

Preparación 287: 7-(benciloxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



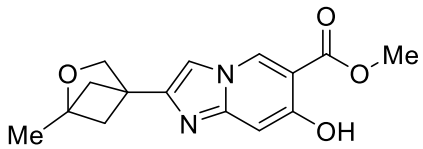
Se disolvió 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina (Preparación 239, 8,73 g, 24,30 mmol) en MeCN (243 mL), se agregó formiato de fenilo (5,94 g, 48,60 mmol), seguido por XantPhos-Pd-G3 (1,00 g, 0,97 mmol) y TEA (4,92 g, 48,60 mmol), la mezcla se purgó con N_2, se selló y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-100% EtOAc:Heptanos) para proporcionar 7-(benciloxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo. Esto se calentó con MeOH y K_2CO_3 y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 7-(benciloxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo. LCMS m/z = 339,0 $[M+H]^+$

Preparación 288: 2-(terc-butil)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



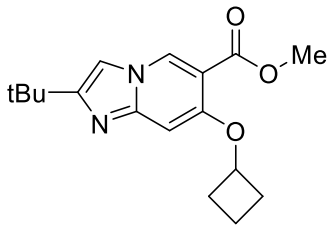
Se agregó Pd/C (1,92 g, 1,80 mmol, 10% de pureza) seguido por formiato de amonio (11,37 g, 180,3 mmol) a una solución de 7-(benciloxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 287, 6,10 g, 18,03 mmol) en MeOH (180,3 mL) y la reacción se agitó a 50 °C en N_2 durante 10 min. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite®, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-(terc-butil)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo. LCMS m/z = 249,0 $[M+H]^+$

Preparación 289: 7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



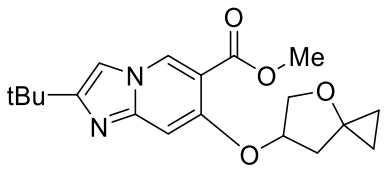
Se obtuvo a partir de 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 284) de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 288. LCMS m/z = 289,1 $[M+H]^+$

Preparación 290: 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



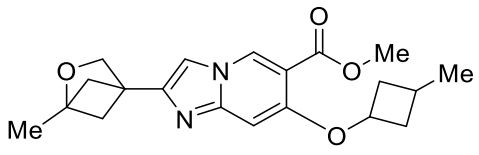
Se agregó PPh_3 (en un soporte sólido, 403,1 mg, 1,54 mmol), ciclobutanol (111,5 mg, 1,55 mmol) y DIAD (293,2 mg, 1,45 mmol) de forma secuencial a una solución de 2-(terc-butil)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 288, 240 mg, 0,97 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla sefiltró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 0-65% EtOAc/heptanos para obtener 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo. LCMS m/z = 303,0 $[M+H]^+$

Preparación 291: 7-((4-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



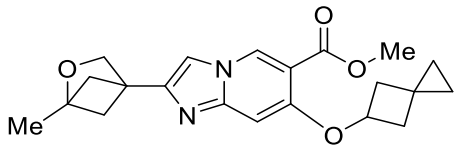
Se obtuvo a partir de 2-(terc-butil)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 288) y 4-oxaespiro[2.4]heptan-6-ol, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 290. LCMS m/z = 345,0 $[M+H]^+$

Preparación 292: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



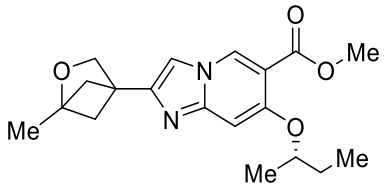
Se agregó 3-metilciclobutanol (32 µL, 0,693 mmol) a una solución de PPh_3 (146 mg, 0,554 mmol) y DIAD (112 mg, 0,554 mmol) en THF (3,47 mL) y la solución se agitó durante 10 min a ta. Se agregó 7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 289, 100 mg, 0,347 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se axtrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (0/100 a 100/0) para obtener 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato. LCMS m/z = 357,0 $[M+H]^+$

Preparación 293: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(espiro[2.3]hexan-5-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Se obtuvo a partir de espiro[2.3]hexan-5-ol y 7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 289) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 292. LCMS m/z = 369,2 $[M+H]^+$

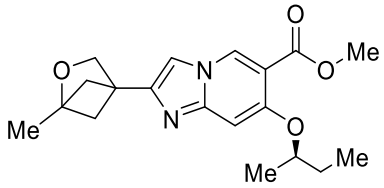
Preparación 294: (S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Se obtuvo a partir de (2R)-butan-2-ol y 7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 289), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 292. LCMS m/z = 345,2 $[M+H]^+$

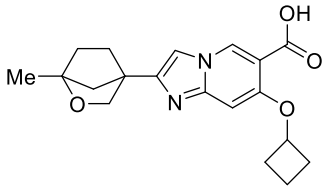
Preparación 295: (R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-

carboxilato de metilo



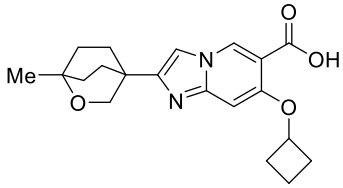
Se obtuvo a partir de (2S)-butan-2-ol y 7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 289) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 292 . LCMS m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Preparación 296: Ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



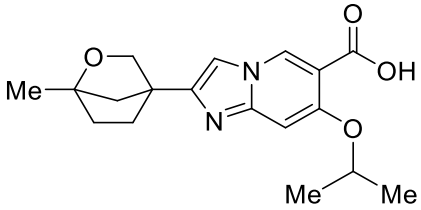
Se agregó NaOH (1 M, 2,36 mL) a una solución de 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 270, 493 mg, 1,18 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 1 N (2,36 mL) y la solución transparente resultante se concentró y se liofilizó durante 72 h para obtener ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 343,1 $[M+H]^+$

Preparación 297: Ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



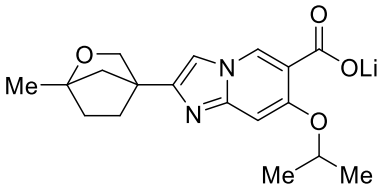
A una solución de 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (Preparación 271, 587 mg, 1,36 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se le agregó NaOH (1 M, 2,80 mL) y la reacción se agitó a ta durante 4,5 h. La reacción se neutralizó mediante el uso de HCl 1 N (2,8 mL), la mezcla resultante se concentró. y se liofilizó durante la noche para obtener cido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, 668 mg como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 357,2 $[M+H]^+$

Preparación 298: Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



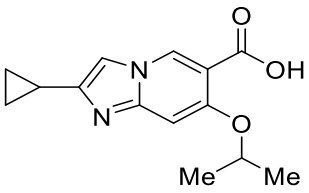
Una mezcla de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 256, 542 mg, 1,57 mmol) y NaOH 1 M (3,15 mL) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 N, se concentró al vacío y el residuo se liofilizó para obtener ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, 680 mg. LCMS m/z = 331,1 $[M+H]^+$

Preparación 298AL: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de litio



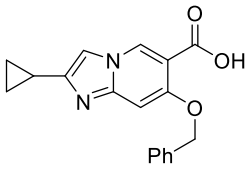
Una mezcla de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (Preparación 256, 8,10 g, 23,52 mmol), $LiOH.H_2O$ (987 mg, 23,52 mmol), THF (100 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a ta durante 16 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se cristalizó a partir de THF/hexano (20/100 mL) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de litio (7,20 g, 85%). LCMS m/z = 331,0 $[M-Li+H]^+$.

Preparación 299: Ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Una mezcla de 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 254, 14 g, 51,04 mmol), NaOH (3,06 g, 76,56 mmol), MeOH (50 mL) y H_2O (100 mL) se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con H_2O (100 mL), la mezcla se trató con carbono activado (2 g) y luego se filtró. El filtrado se acidificó con HCl concentrado hasta pH 4-5 y se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se volvió azeotrópico con EtOH (100 mL). El residuo se cristalizó a partir de MeCN (150 mL) para obtener ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un sólido amarillo (6,30 g, 43%). LCMS m/z = 261,4 $[M+H]^+$

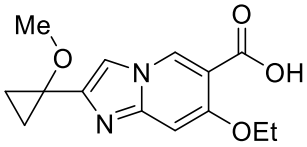
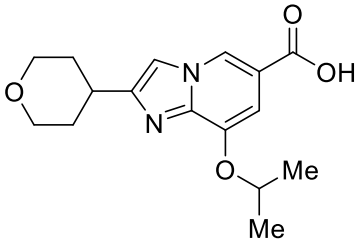
Preparación 300: Ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

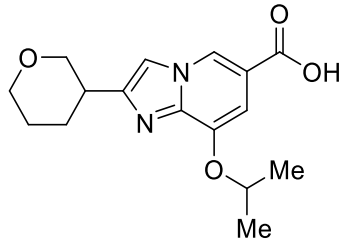
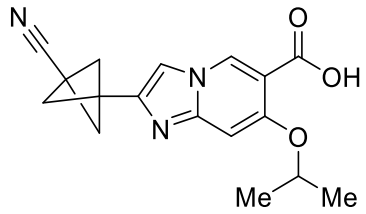
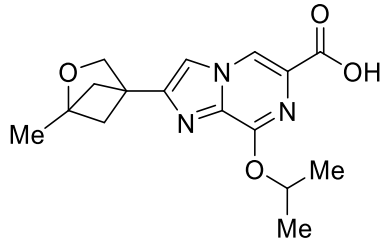


Una mezcla de 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 255, 8,5 g, 26,37 mmol), NaOH (1,58 g, 39,55 mmol), H_2O (100 mL) y MeOH (50 mL) se agitó a 40 °C durante 14 h. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación al vacío y se agregó H_2O (50 mL) y carbono activado (2 g) y la mezcla se filtró inmediatamente. El filtrado se acidificó con HCl concentrado hasta pH 3-4 y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un sólido blanco (7,0 g, 86%). LCMS m/z = 309,0 $[M+H]^+$.

Preparaciones 301 a 305

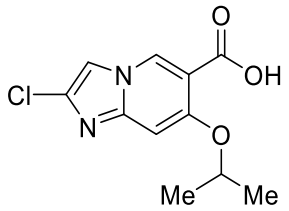
A una solución del éster metílico adecuado (1,0 equiv.) en agua/MeOH (1/1 V/V) se le agregó NaOH (3,0 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 3 mediante el uso de HCl 1 M. La mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Material de partida (SM)/Rendimiento/Datos
301	 Ácido 7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 244) 800 mg, bruto, com un sólido amarillo. LCMS m/z = 276,9 $[M+H]^+$
302	 Ácido 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato

	de metilo (Preparación 247) 600 mg, bruto, como un sólido marrón.
303	 Ácido 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 248) 1,00 g, bruto, com un sólido marrón. LCMS m/z = 305,2 $[M+H]^+$
304[A]	 Ácido 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 246) 120 mg, 86,8% de rendimiento como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45 (d, 6H), 2,70 (s, 6H), 4,88 (s,1H), 7,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).
305	 Ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 250) un sólido marrón, 260 mg, 87,3% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45 (d, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,88-1,90 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,74-5,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

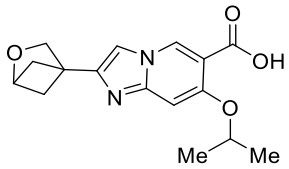
La solución se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso en lugar de HCl

Preparación 306: Ácido 2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



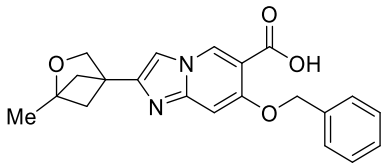
Se agregó formiato de fenilo (158,6 mg, 1,30 mmol), XantPhos-Pd-G3 (67,1 mg, 0,065 mmol) y TEA (131,4 mg, 1,30 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina (Preparación 213, 188 mg, 0,649 mmol) en MeCN (6,49 mL), la mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con un gran exceso de Na_2CO_3 en MeOH a 50 °C. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 0-100% EtOAc-heptanos. El producto (130 mg, 0,484 mmol) se disolvió en MeOH (1,0 mL), THF (4,0 mL) y agua (2,0 mL), se agregó $LiOH.H_2O$ (57,9 mg, 2,42 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se acidificó hasra pH 2 mediante el uso de HCl acuoso 1 N, se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna de resina SCX, se lavó con MeOH (3 x columen de la columna) y eluyó con NH_3 2 N en MeOH para obtener ácido 2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico. LCMS m/z = 254,9 $[M+H]^+$

Preparación 307: Ácido 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxíclico



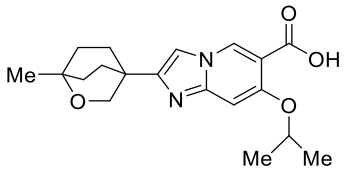
Una mezcla de 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 261, 1,65 g, 5,22 mmol), $LiOH.H_2O$ (218,8 mg, 5,22 mmol) en THF (50 mL) y agua (5 mL) se agitó a ta durante 16 h. El THF se eliminó al vacío H_2O (50 mL) y se agregó carbono activado (1 g) y la mezcla se filtró. El filtrado se acidificó con HCl concentrado a pH 3-4 y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para obtener ácido 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxíclico (1,30 g, 76,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 303,0 $[M+H]^+$

Preparación 308: Ácido 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



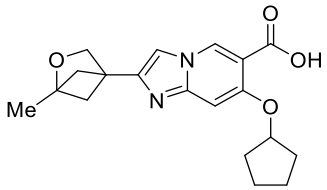
Se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 263), 11,2 g, 69% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 307. LCMS m/z = 365,0 $[M+H]^+$

Preparación 309: Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



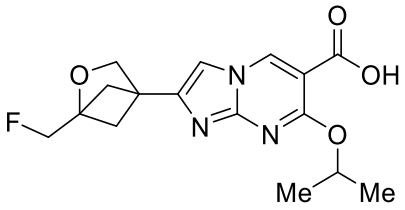
Una mezcla de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 257, 400 mg, 1,12 mmol) y $LiOH.H_2O$ (94 mg, 2,23 mmol) en MeOH (0,55 mL), THF (4 mL) y agua (1 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M en dioxano y se evaporó hasta sequedad al vacío y se secó en alto vacío para obtener ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (384 mg, bruto). LCMS m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Preparación 310: Ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



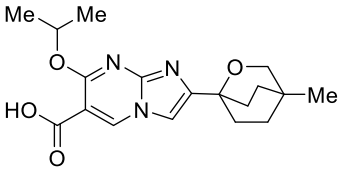
Se agregó $LiOH.H_2O$ (71,5 mg, 2,99 mmol) a una mezcla de 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 281, 250 mg, 0,597 mmol) en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a aprox. pH = 2 con HCl 1 N y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante columna de intercambio iónico SCX para obtener ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (205 mg, 100%). LCMS m/z = 343,2 $[M+H]^+$

Preparación 311: Ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidins-6-carboxílico



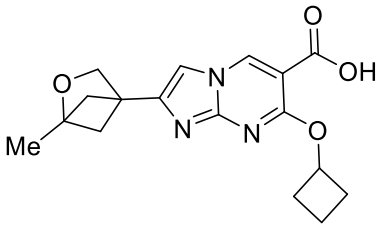
Una mezcla de 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (Preparación 267, 170 mg, 0,450 mmol) y LiOH.H_2O (37,8 mg, 0,901 mmol) en MeOH (0,45 mL), THF (3,2 mL) y agua (0,8 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M en dioxano y se evaporó hasta sequedad al vacío y se secó en alto vacío para obtener ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidins-6-carboxílico (151 mg, se supone 100%). LCMS m/z = 336,1 $[M+H]^+$

Preparación 312: Ácido 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



Una mezcla de 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (Preparación 268, 700 mg, 1,81 mmol) y LiOH.H_2O (152 mg, 3,61 mmol) en MeOH (0,3 mL), THF (2 mL) y H_2O (0,5 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M en dioxano y se evaporó hasta sequedad al vacío para obtener ácido 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (634 mg, se supone 100%). LCMS m/z = 346,1 $[M+H]^+$.

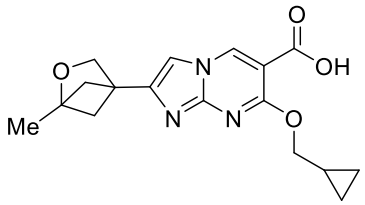
Preparación 313: Ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



Se agregó LiOH.H_2O (59,2 mg, 2,47 mmol) a una solución de 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Preparación 243, 283 mg, 0,824 mmol) en MeOH (3 mL) y agua (3 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con HCl acuoso saturado hasta pH = 7, luego, se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno para obtener ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-

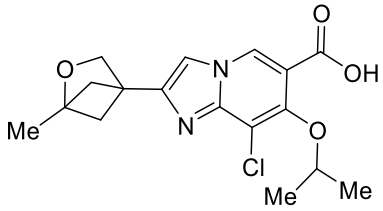
a]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 67,0% de rendimiento) como un aceite negro. LCMS m/z = 330,2 $[M+H]^+$

Preparación 314: Ácido 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



Se obtuvo como un sólido marrón, 450 mg, 89,8% de rendimiento, a partir de 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Preparación 251) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 313, con la excepción de que el residuo se recristalizó a partir de agua. LCMS m/z = 329,9 $[M+H]^+$

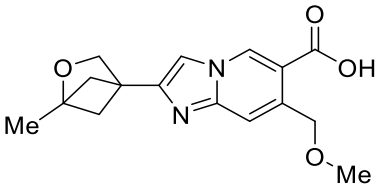
Preparación 315: Ácido 8-cloro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

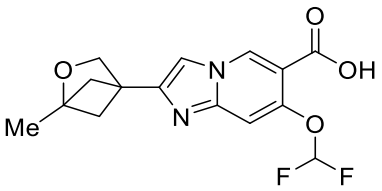
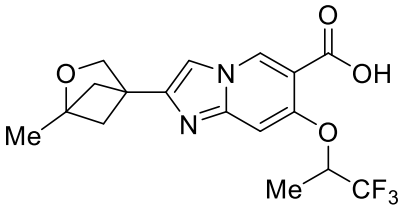
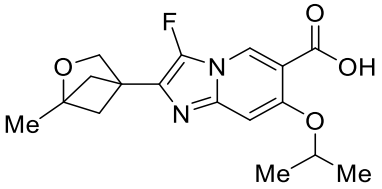
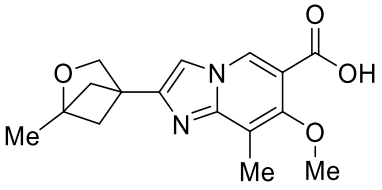


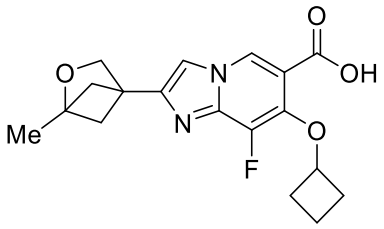
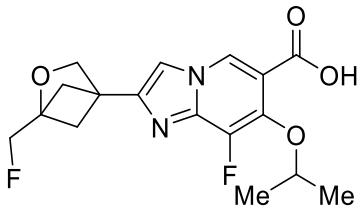
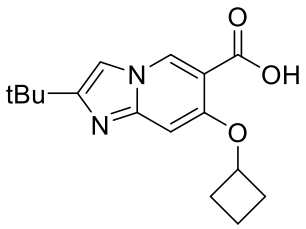
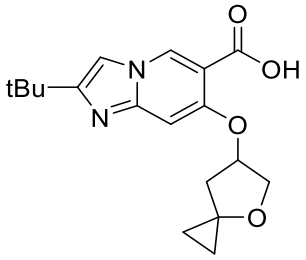
Se obtuvo, 410 mg, como un sólido marrón, a partir de 8-cloro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo (Preparación 266) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 313. LCMS m/z = 350,9 $[M+H]^+$

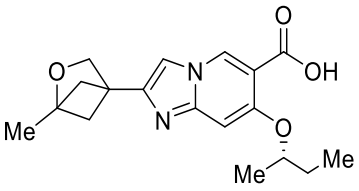
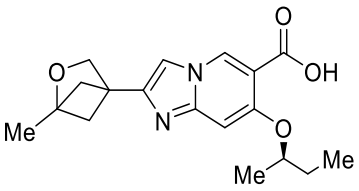
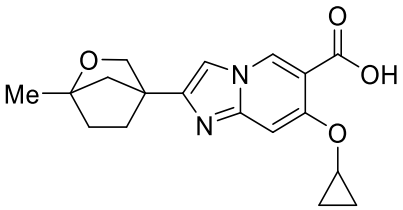
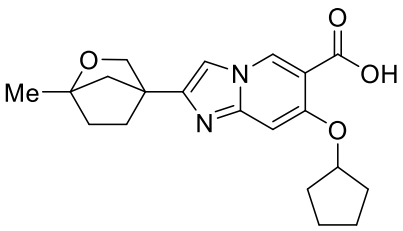
Preparaciones 316 a 340

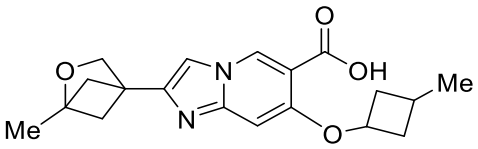
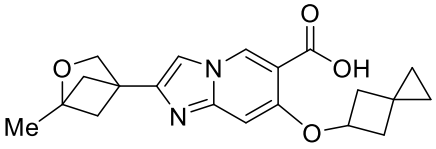
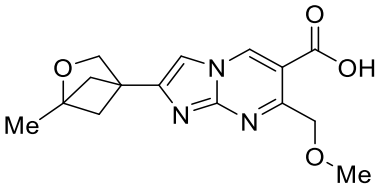
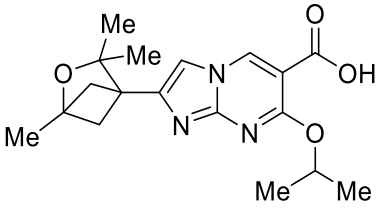
Se agregó $LiOH.H_2O$ (2 a 10 equiv.) a una solución del éster adecuado (1 equiv.) en MeOH/THF/H_2O (1/1 a 8/1 a 2, V/V/V) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 4 M y la solución se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto deseado.

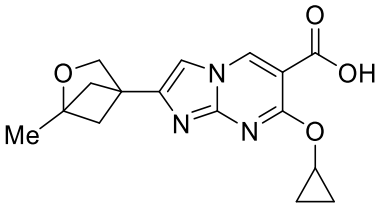
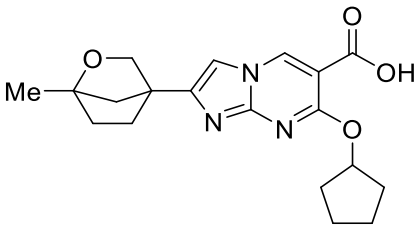
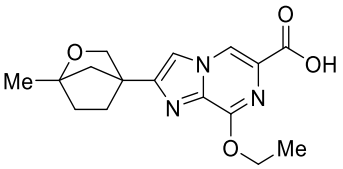
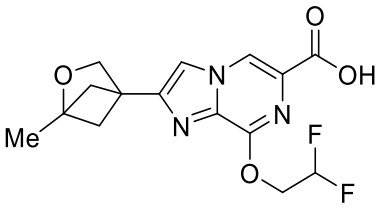
Prep. n.º	Estructura/Nombre/Material de partida (SM)/Rendimiento/Datos
316	 Ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-

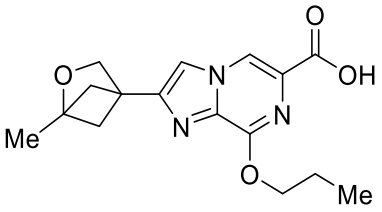
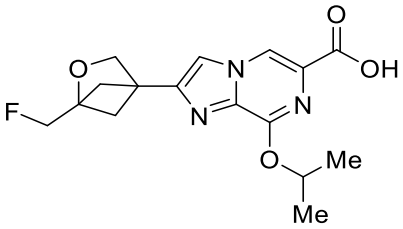
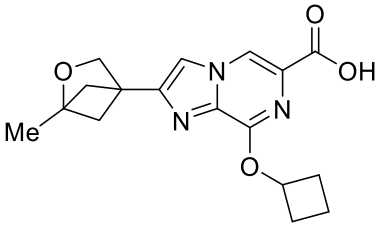
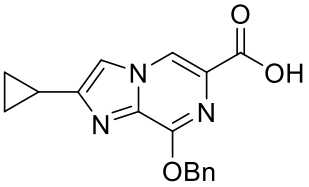
	a]piridina-6-carboxílico SM: 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 275) LCMS m/z = 303,1 $[M+H]^+$
317	 Ácido 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 272). LCMS m/z = 325,0 $[M+H]^+$
318	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 273) LCMS m/z = 371,1 $[M+H]^+$
319[A]	 Ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 269) LCMS m/z = 335,2 $[M+H]^+$
320[A]	 Ácido 7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-

	4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato fenilo (Preparación 274) LCMS m/z = 303,1 $[M+H]^+$
321	 Ácido 7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 249) 259 mg, bruto, como un sólido marrón.
322[B]	 Ácido 8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 285). LCMS m/z = 353,0 $[M+H]^+$
323[B]	 Ácido 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 290) LCMS m/z = 289,0 $[M+H]^+$
324[B]	 Ácido 7-((4-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-

	carboxílico SM: 7-((4-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 291) LCMS m/z = 331,0 $[M+H]^+$
325[B]	 Ácido (S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: (S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 294) LCMS m/z = 331,2 $[M+H]^+$
326[B]	 Ácido (R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: (R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 295). LCMS m/z = 331,2 $[M+H]^+$
327[C]	 Ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 282) LCMS m/z = 329,2 $[M+H]^+$
328	 Ácido 7-ciclopentiloxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 7-ciclopentiloxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-

	il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 283) LCMS m/z = 357,2 $[M+H]^+$
329	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 292) LCMS m/z = 343,2 $[M+H]^+$
330	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(espiro[2.3]hexan-5-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico SM: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(espiro[2.3]hexan-5-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 293) LCMS m/z = 355,2 $[M+H]^+$
331	 Ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico SM: 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 280) LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$
332[B]	 Ácido 7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico SM: 7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (Prep. 265)

333	 Ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico SM: 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Preparación 286) LCMS m/z = 316,0 $[M+H]^+$
334	 Ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico SM: 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (Preparación 258) LCMS m/z = 358,2 $[M+H]^+$
335[A]	 Ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 264) 970 mg, 71,7%. LCMS m/z = 318,1 $[M+H]^+$
336[A]	 Ácido 8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 277) LCMS m/z = 340,2 $[M+H]^+$

337[A]	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 276) LCMS m/z = 318,1 $[M+H]^+$
338[A]	 Ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 279) LCMS m/z = 336,1 $[M+H]^+$
339[A]	 Ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de fenilo (Preparación 278) LCMS m/z = 330,1 $[M+H]^+$
340[A]	 Ácido 8-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico SM: 8-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 260) LCMS m/z = 310,1 $[M+H]^+$

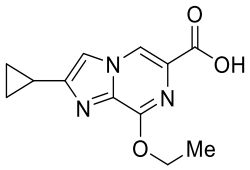
A-La solución acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$,

se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título

B-El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico SCX

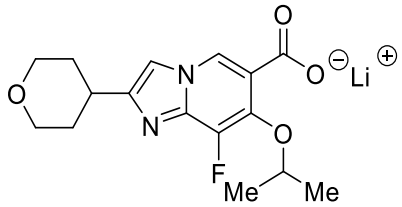
C-El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa con elución con MeCN en agua en un gradiente adecuado.

Preparación 341: Ácido 2-ciclopropil-8-etoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



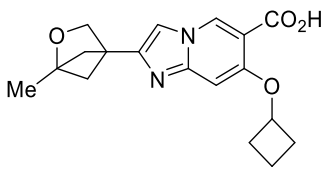
A una solución de 2-ciclopropil-8-etoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 259, 381 mg, 1,46 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó $LiOH.H_2O$ (306,3 mg, 7,30 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M, luego se concentró al vacío para proporcionar una capa acuosa. Esto se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener ácido 2-ciclopropil-8-etoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (353 mg, 97,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 248,1 $[M+H]^+$

Preparación 342: 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de litio



Una mezcla de 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 253, 60 mg, 178,38 µmol) y $LiOH.H_2O$ (12,8 mg, 0,535 mmol) en MeOH (595 µL), H_2O (595 µL) y THF (595 µL) se agitó durante la noche. La solución se evaporó a presión reducida para obtener 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de litio. LCMS m/z = 323,0 $[M-Li+H]^+$

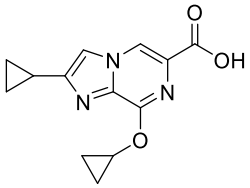
Preparación 343: Ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



Una mezcla de 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato

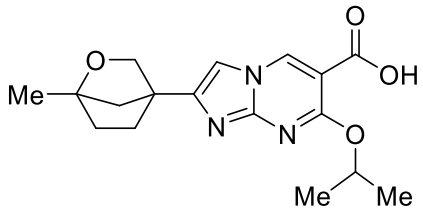
de metilo (Preparación 262, 4,50 g, 13,14 mmol) y LiOH.H_2O (606 mg, 14,45 mmol) en THF (90 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a ta durante 14 h. El THF se eliminó mediante evaporación y se agregó H_2O (50 mL) y carbono activado (1 g) y la mezcla se filtró inmediatamente. El filtrado se acidificó hasta pH 5-6 con HCl concentrado y se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El residuo se cristalizó a partir de MeCN (50 mL) para proporcionar ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (3,20 g, 63%). LCMS m/z = 329,2 $[M+H]^+$

Preparación 344: Ácido 8-ciclopropoxi-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



A una solución de 8-bromo-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 242, 437,0 mg, 1,48 mmol) y ciclopropanol (784,0 mg, 13,50 mmol) en H_2O (2 mL) y THF (5 mL) se le agregó LiOH.H_2O (186,3 mg, 4,44 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 1 M (1 M) y se concentró al vacío para proporcionar una capa acuosa. Esto se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% 3:1 EtOAc: EtOH en heptanos) para obtener ácido 8-ciclopropoxi-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (74 mg, 19,3% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 260,0 $[M+H]^+$

Preparación 345: Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico

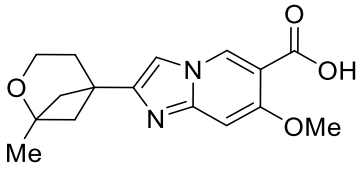
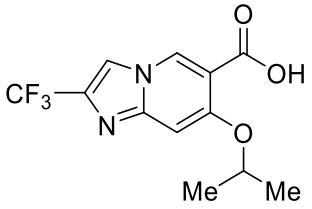
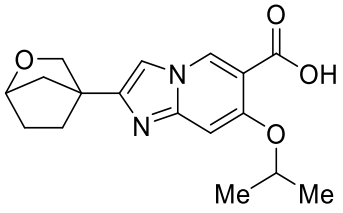


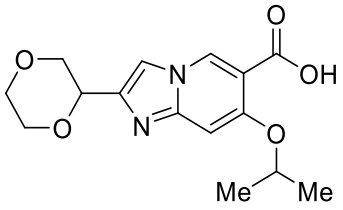
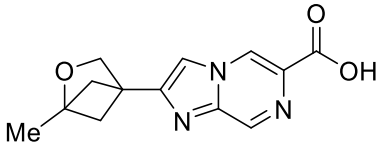
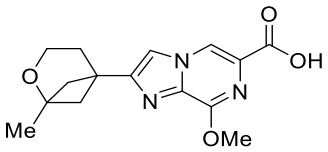
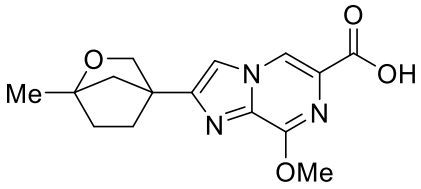
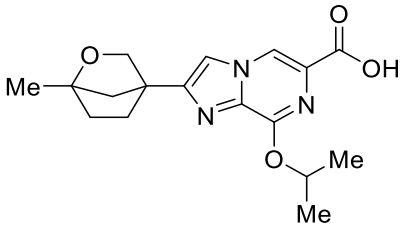
Parte A: Una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (Preparación 171, 559,4 mg, 2,40 mmol), 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo (Preparación 206, 478,5 mg, 2,0 mmol) y $NaHCO_3$ (504,1 mg, 6,0 mmol) en MeCN (6,0 mL) y tolueno (4,0 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla enfriada se dividió entre EtOAc y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con EtOAc/heptanos (50/50 a 100/0) para proporcionar 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-

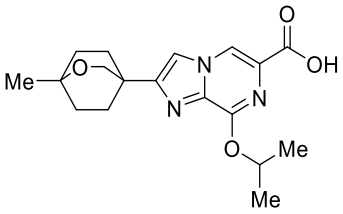
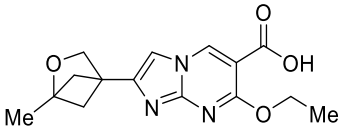
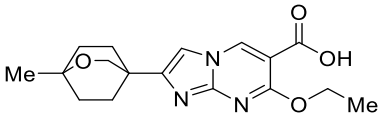
oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo, como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 1,39 (d, 6H), 1,45 (d, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,76-2,21(m, 6H), 3,91 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 5,23 (td, 1H), 5,52 (quin, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

Parte B: Una solución de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo (275 mg, 0,736 mmol) en NaOH 1 M (736 µL), THF (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 N, la solución se evaporó a presión reducida y el sólido se liofilizó para obtener ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico, como un polvo blanco. LCMS m/z = 332,2 $[M+H]^+$

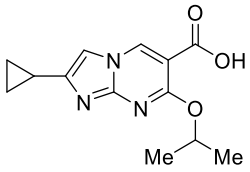
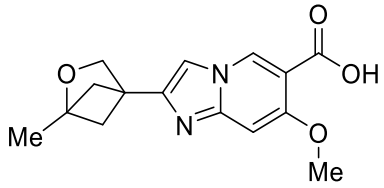
Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la Preparación 298, o tal como se describe en la Preparación II, a través de los compuestos de Fórmula (V) y (VIII), en donde PG es Me.

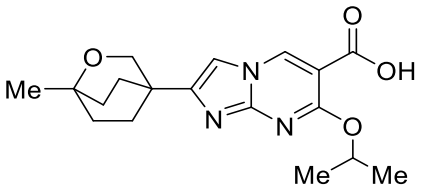
Prep. n.º	Estructura/Nombre
346	 Ácido 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 303,1 $[M+H]^+$
347	 Ácido 7-isopropoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 289,0 $[M+H]^+$
348	 Ácido 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 317,1 $[M+H]^+$

349	 Ácido 2-(1,4-dioxan-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 307,1 $[M+H]^+$
350	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 260,0 $[M+H]^+$
351	 Ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$
352	 Ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 3H), 1,78-2,25 (m, 6H), 3,91- 4,16 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 7,54 (br d, 1H), 8,62 (br s, 1H).
353	 Ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 332,2 $[M+H]^+$

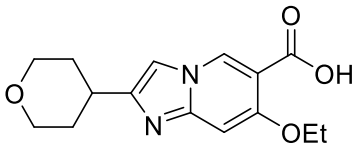
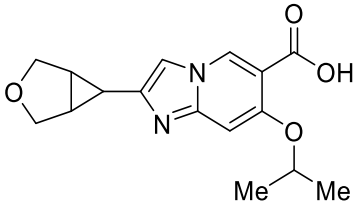
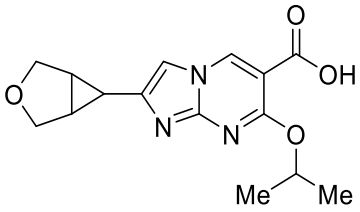
354	 Ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 346,2 $[M+H]^+$
355	 Ácido 7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$
356	 Ácido 7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 332,1 $[M+H]^+$

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la Preparación 312, o tal como se describe en el Esquema II, a través de los compuestos de fórmula (V) y (VIII), en donde PG es isopropilo.

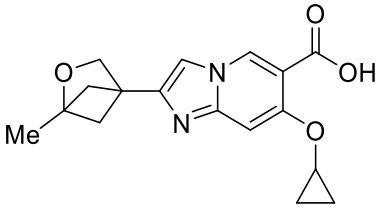
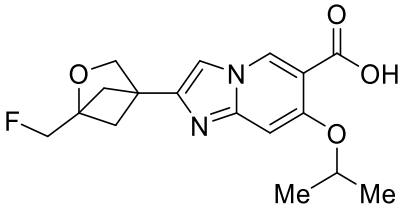
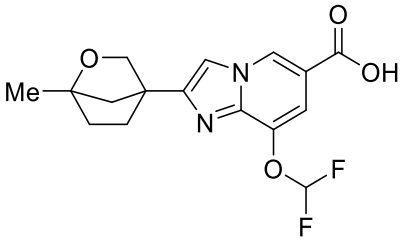
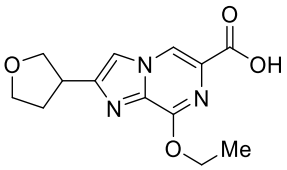
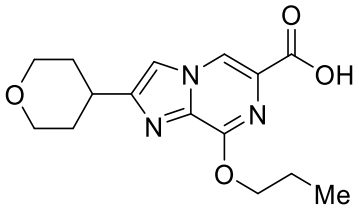
Prep. n.º	Estructura/Nombre/Datos
357	 Ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 262,1 $[M+H]^+$
358	 Ácido 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 289,1 $[M+H]^+$

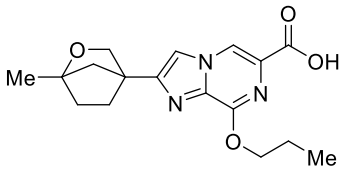
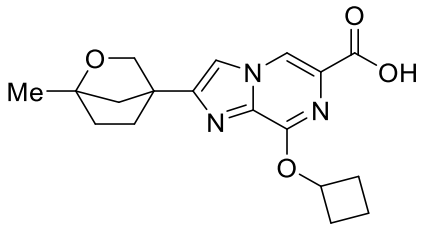
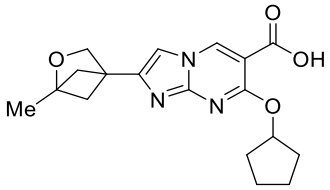
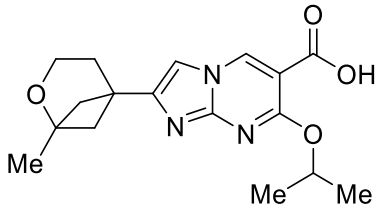
359	 Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 346,1 $[M+H]^+$

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la Preparación 313, o tal como se describe en el Esquema II, a través de los compuestos de fórmula (IV), (VII) y (VIII), en donde PG es metilo.

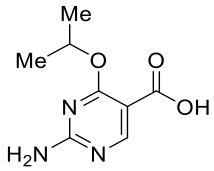
Prep. n.º	Estructura/Nombre/Datos
360	 Ácido 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 290,9 $[M+H]^+$
361	 Ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico
362	 Ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la Preparación 310, o tal como se describe en el Esquema II, a través de los compuestos de fórmula (IV), (VII) y (VIII), en donde PG es fenilo.

Prep. n.º	Estructura/Nombre/Datos
363	 Ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 315,2 $[M+H]^+$
364	 Ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 335,1 $[M+H]^+$
365	 Ácido 8-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico LCMS m/z = 339,1 $[M+H]^+$
366	 Ácido 8-etoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 278,0 $[M+H]^+$
367	 Ácido 8-propoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-

	carboxílico LCMS m/z = 306,2 $[M+H]^+$
368	 Ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 332,2 $[M+H]^+$
369	 Ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico LCMS m/z = 344,2 $[M+H]^+$
370	 Ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 344,2 $[M+H]^+$
371	 Ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico LCMS m/z = 332,2 $[M+H]^+$

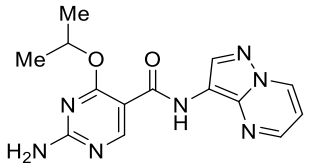
Preparación 372: Ácido 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxílico



A una solución de 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxilato de isopropilo (Preparación 206, 239 mg, 1,0 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se le agregó NaOH (1 M, 2 mL) y la mezcla se agitó a ta

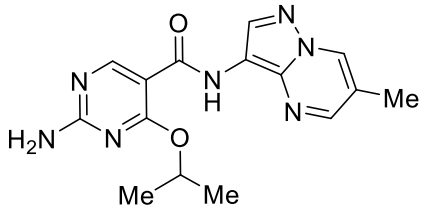
durante 2 días. La reacción se acidificó hasta pH 3~4 mediante la adición de HCl 1 N, se evaporó hasta sequedad y se liofilizó para obtener ácido 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxílico como un polvo marrón pálido (314 mg, 100%). ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 1,39 (d, 6H), 5,51 (quin, 1H), 8,60 (s, 1H).

Preparación 373: 2-amino-4-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida



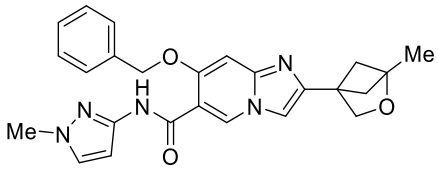
Se agregó HATU (100 mg, 0,263 mmol) y DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) a ácido 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxílico (Preparación 372, 78,5 mg, 0,250 mmol) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (35,2 mg, 0,263 mmol) en DMF (1,5 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con MeCN/EtOAc/agua. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua, MeCN y EtOAc para obtener 2-amino-4-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida como un sólido amarillo (58 mg, 74%). LCMS m/z = 314,1 $[M+H]^+$.

Preparación 374: 2-amino-4-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida



Se obtuvo como un sólido marrón, 173 mg, 70,5% de rendimiento, a partir de ácido 2-amino-4-isopropoxipirimidina-5-carboxílico (Preparación 372) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 373. LCMS m/z = 328,1 $[M+H]^+$

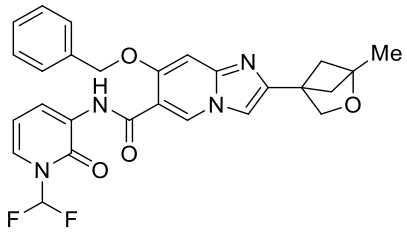
Preparación 375: 7-(benciloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



A una solución de ácido 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 308, 3,0 g, 8,23 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó HATU (3,77 g, 9,88 mmol), DIPEA (3,19 g, 24,69 mmol) y 1-metilpirazol-3-amina (879,2 mg, 9,05 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 48 h. La reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Los productos

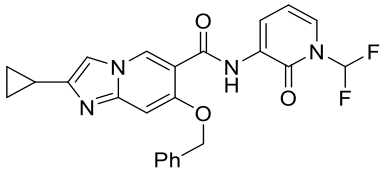
orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para obtener un sólido marrón. El sólido se cristalizó a partir de H_2O (50 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó al aire para proporcionar 7-(benciloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (2,90 g, 77,0%). LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$

Preparación 376: 7-(benciloxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



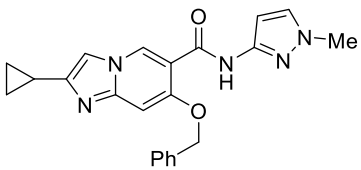
Se preparó como un sólido blanco (3,0 g, 72%) a partir de ácido 7-(benciloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 308) y 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2-ona mediante el uso de un método análogo al descrito para la Preparación 375. LCMS m/z = 507,2 $[M+H]^+$

Preparación 377: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se obtuvo como un sólido blanco, 2,65 g, 60% de rendimiento, a partir de 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2-ona y ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 300) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 375. LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$.

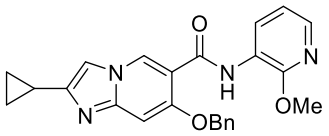
Preparación 378: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



A una solución de ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 300, 3,0 g, 9,73 mmol) en dioxano (100 mL) se le agregó CDI (1,89 g, 11,68 mmol) y TEA (1,08 g, 10,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a 90 °C. Se agregó 1-metilpirazol-3-amina (1,04

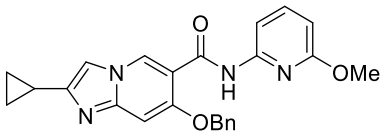
g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se trató con H_2O (50 mL) con enfriamiento. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con hexano para obtener 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (2,30 g, 56%). LCMS m/z = 388,0 $[M+H]^+$.

Preparación 379: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



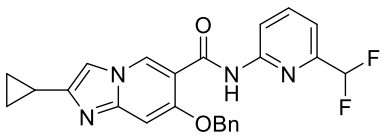
Se agregó cloruro de metanosulfonilo (40,8 mg, 0,357 mmol) por goteo a una solución de ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 300, 100 mg, 0,324 mmol) y TEA (37,7 mg, 0,373 mmol) en MeCN (5 mL) a -15 °C. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C durante 0,5 h y se agregó 2-metoxipiridin-3-amina (60,4 mg, 0,487 mmol) y se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío para obtener 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un aceite amarillo (80 mg, bruto). LCMS m/z = 415,2 $[M+H]^+$

Preparación 380: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,23 g, 10,70 mmol) por goteo a una solución de ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 300, 3,0 g, 9,73 mmol) y TEA (1,13 g, 11,19 mmol) tn MeCN (50 mL) a -15 °C. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C durante 0,5 h y luego se agregó 6-metoxipiridin-2-amina (2,42 g, 19,46 mmol). La reacción se agitó a ta durante 72 h, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se cristalizó a partir de EtOH/H_2O (20 mL/60 mL) y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (20 mL) para obtener 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (2,10 g, 52,0% de rendimiento). LCMS m/z = 415,0 $[M+H]^+$.

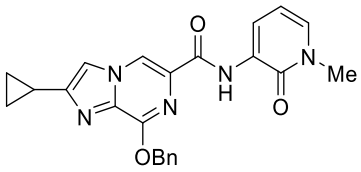
Preparación 381: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se preparó a partir de ácido 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación

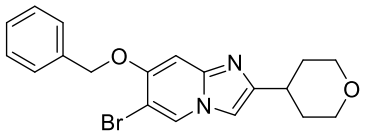
300) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina, mediante el uso de un método análogo al descrito para la preparación Preparación 380. LCMS m/z = 435,2 $[M+H]^+$.

Preparación 382: 8-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



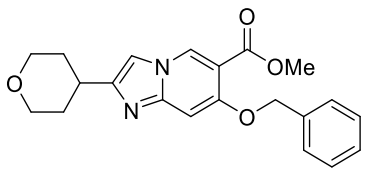
A una mezcla de 3-amino-1-metilpiridin-2-ona (516,7 mg, 4,16 mmol), ácido 8-(benciloxi)-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 340, 1,03 g, 3,33 mmol) en piridina (11 mL) se le agregó T3P® (6,36 g, 9,99 mmol, solución de EtOAc al 50%) y la reacción se tapó y se agitó a 22 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante un sistema de purificación automática Isco (0-50% 3:1 EtOAc: EtOH en heptanos) para obtener 8-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (712 mg, 51,4% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$

Preparación 383: 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



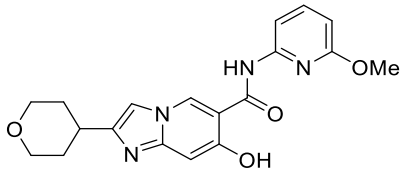
A una solución de bromhidrato de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina (Preparación 199A, 20,0 g, 55,6 mmol) y $NaHCO_3$ (14,5 g, 172 mmol) en EtOH (280 mL), se le agregó 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (11,5 g, 55,6 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó una cantidad adicional de 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (5,75 g, 27,8 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante otras 24 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, El filtrado se vertió en heptanos (3,5 L) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se agitó en TBME (70 mL), el sólido se filtró, se lavó con cantidades pequeñas de TBME y se secó al vacío para proporcionar 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (16,4 g, 76%) como un sólido amarillo.

Preparación 384: 7-(benciloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo



Una mezcla de 7-(benciloxi)-6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina (Preparación 383, 11,0 g, 28,4 mmol), PPh_3 (1,07 g, 4,06 mmol), $Pd(OAc)_2$ (740 mg, 3,29 mmol), TEA (11,0 mL, 78,7 mmol) en MeOH (160 mL) se enjuagó con CO (5× 10 bar) en un autoclave. El autoclave se cargó con CO (10 bar) y se calentó a 120 °C durante 3 h. el autoclave se enfrió hasta 50 °C y se recargó con CO (10,0 bar) y se agitó de forma adicional a 120 °C durante 17 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en DCM (250 mL) y se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (2× 20 mL). Los filtrados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (150 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (3× 50 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron en Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un sistema de purificación automática con elución con DCM/MeOH para obtener 7-(benciloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (6,24 g, 47,0%). LCMS m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Preparación 385: 7-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

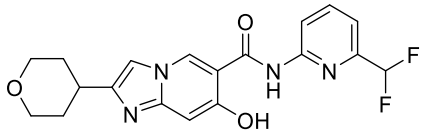


Parte A: Se agregó nBuLi (5,8 mL, 2,5 M en Hexanos) a una solución de 6-metoxipiridin-2-amina (2,03 g, 16 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C en Ar y la solución marrón oscura resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó una solución de 7-(benciloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato metilo (Preparación 384, 2,40 g, 6,5 mmol) en THF (25 mL) a través de una jeringa y la solución se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl (50 mL) y la fase orgánica se separó y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/Hex tpara obtener 7-(benciloxi)-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (2,2 g, 73%).

Parte B: Se agregó Pd/C (5% en carbono, 72 mg) a una solución de 7-(benciloxi)-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (2,2 g, 4,8 mmol) en MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se desoxigenó y se saturó con H_2 y luego se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se recogió en DMF caliente (100 mL). El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se lavó con MeOH (50 mL), agua (150 mL) y se secó para obtener 7-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (0,56 g, 31,6%). LCMS m/z = 369,0 $[M+H]^+$

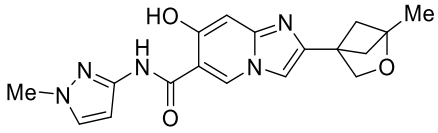
Preparación 386: *N*-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-

a]piridina-6-carboxamida



Se preparó a partir de 7-(benciloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 384) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina mediante el uso de un método de 2 etapas análogo al descrito para la Preparación 385. LCMS m/z = 389,2 $[M+H]^+$.

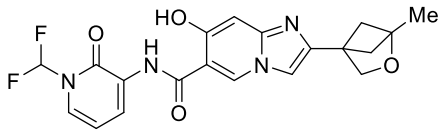
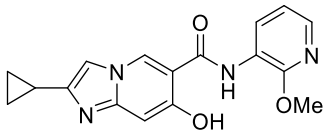
Preparación 387: 7-hidroxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

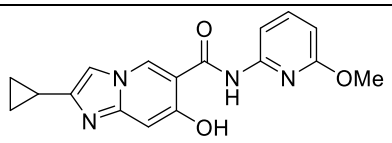
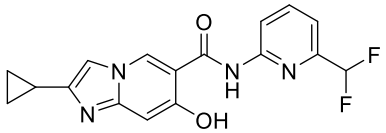
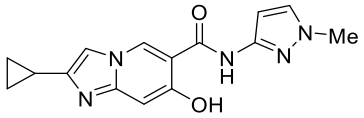
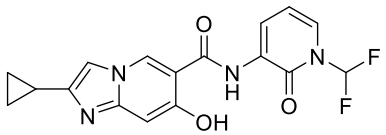


A una solución de 7-(benciloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 375, 2,90 g, 6,54 mmol) en MeOH (300 mL) se le agregó Pd/C (348 mg, 10% de pureza) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H_2 durante 6 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío para obtener 7-hidroxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido amarillo (2,25 g, 97%). LCMS m/z = 354,2 $[M+H]^+$

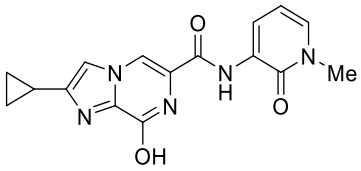
Preparaciones 388 a 393

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del éter bencílico adecuado, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Preparación 384.

Prep. n.º	Nombre/Estructura/Material de partida (SM)/Rendimiento/Datos
388	 N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida SM: 7-(benciloxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 376) 2,40 g, 97,0% de rendimiento. LCMS m/z = 417,0 $[M+H]^+$
389	 2-ciclopropil-7-hidroxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-

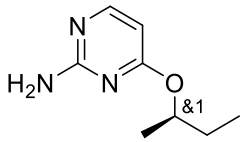
	carboxamida SM: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 379) sólido amarillo (1,31 g). LCMS m/z = 325,0 $[M+H]^+$
390	 2-ciclopropil-7-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida SM: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 380) sólido blanco (1,48 g, 86,0% de rendimiento). LCMS m/z = 325,2 $[M+H]^+$
391	 2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida SM: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 381) sólido blanco, (1,2 g, 85% de rendimiento). LCMS m/z = 345,0 $[M+H]^+$
392	 2-ciclopropil-7-hidroxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida SM: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 378) Rendimiento: 1,71 g, 92,0%. LCMS m/z = 298,2 $[M+H]^+$
393	 2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida SM: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 377) Rendimiento: 2,0 g, 91%. LCMS m/z = 361,2 $[M+H]^+$

Preparación 394: 2-ciclopropil-8-hidroxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



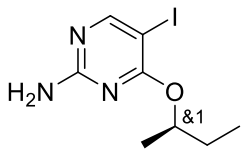
Una solución de 8-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Preparación 382, 712 mg, 1,71 mmol) en THF (8 mL) y MeOH (8 mL) en un recipiente a presión cargado con Pd/C (182,0mg, 0,171 mmol) se agitó a ta con 15 psi de H_2 durante 3 h. La mezcla se filtró, se redisolvió en MeOH/THF, se agregó una cantidad adicional de Pd/C y la reacción se agitó con 30 psi de H_2 durante la noche. La mezcla se lavó con filtración a través de MeOH. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-ciclopropil-8-hidroxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (486,8 mg, 87,5% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 326,1 $[M+H]^+$

Preparación 395: rac-(R)-4-(sec-butoxi)pirimidin-2-amina



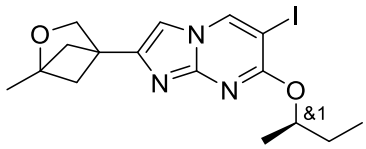
A una solución de rac-(R)-butan-2-ol (6,87 g, 92,64 mmol, 8,48 mL, 4,0 eq.) en THF (100,00 mL) se le agregó (3,71 g, 92,64 mmol, 60% pureza, 4,0 eq.) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agregó 4-cloropirimidin-2-amina (3,00 g, 23,16 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. La reacción se inactivó con agua (40 mL). El THF se evaporó al vacío para proporcionar el residuo. El residuo se diluyó con agua (80 mL), se extrajo con EtOAc (70 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL x 2), se secó en Na_2SO_4; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA from 3:1 a 0:1) para proporcionar rac-(*R*)-4-(sec-butoxi)pirimidin-2-amina (2,90 g, 67,40% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 168,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 4,88 (brs, 2H), 5,12-5,07 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Preparación 396: rac-(R)-4-(sec-butoxi)-5-yodopirimidin-2-amina



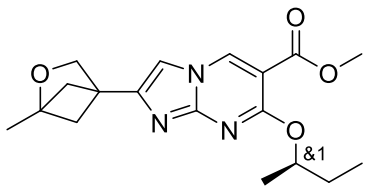
A una solución de rac-(R)-4-(sec-butoxi)pirimidin-2-amina (2,90 g, 17,34 mmol, 1,0 eq.) en DCM (80,00 mL) se le agregó NIS (4,71 g, 20,93 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 14 horas. LCMS mostró que se obtuvo 48,5% del producto deseado y se conservó 50,0% del material de partida. A la reacción se le agregó NIS (1,95 g, 8,67 mmol, 0,5 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante otras 5 horas. La reacción se inactivó con Na_2SO_3 (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 3:1 a 0:1) para proporcionar rac-(R)-4-(sec-butoxi)-5-yodopirimidin-2-amina (3,00 g, 53,11% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 294,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 4,91 (brs, 2H), 5,15-5,10 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Preparación 397: rac-(R)-7-(sec-butoxi)-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



A una solución de rac-(R)-4-(sec-butoxi)-5-yodopirimidin-2-amina (300,0 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq.) en terc-Butanol (10,00 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (171,4 mg, 2,04 mmol, 2,0 eq.) y 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (300 mg, 1,37 mmol, 1,34 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 90 °C durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 3:1 a 1:1) para proporcionar rac-(R)-7-(sec-butoxi)-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (270 mg, 57,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 414,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,38-5,33 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

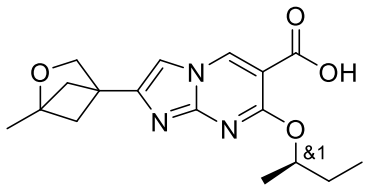
Preparación 398: rac-metilo (R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato



A una solución de rac-(R)-7-(sec-butoxi)-6-yodo-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (270 mg, 653 µmol, 1,0 eq.) en MeOH (15,00 mL) se le agregó TEA (661,1 mg, 6,53 mmol, 910,6 µL, 10,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (47,8 mg, 65,3 µmol, 0,1 eq.) a 20 °C en argón. La mezcla se agitó a 80°C en monóxido de carbono (50 psi) durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío para

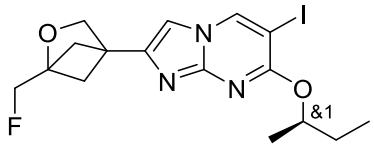
proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EtOAc de 3:1 a 1:1) para proporcionar rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (170 mg, 67,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 346,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,49-5,44 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Preparación 399: ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



A una solución de rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (170 mg, 492 µmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó NaOH (39,4 mg, 984 µmol, 2,0 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. El MeOH se evaporó al vacío. La mezcla se acidificó con $KHSO_4$ acuoso hasta pH < 7 y se evaporó al vacío para proporcionar ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (150 mg, 82,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 332,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,96-1,95 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 5,19-5,13 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,94 (s, 1H).

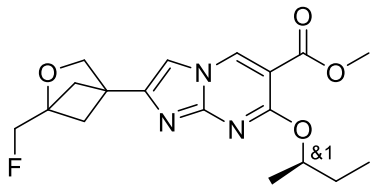
Preparación 400: rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-yodoimidazo[1,2-a]pirimidina



A una solución de rac-(R)-4-(sec-butoxi)-5-yodopirimidin-2-amina (preparación 396**;** 200 mg, 682 µmol, 1,0 eq.) en terc-Butanol (10,00 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (114,65 mg, 1,36 mmol, 2,0 eq.) y 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (preparación 166; 200 mg, 844 µmol, 1,24 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 90 °C durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Comb-Flash (PE: EA de 3:1 a 1:1) para proporcionar rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-yodoimidazo[1,2-a]pirimidina (160 mg, 48,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H), 2,24-

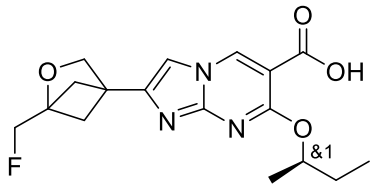
2,22 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,75-4,63 (m, 2H), 5,38-5,33 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Preparación 401: rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo



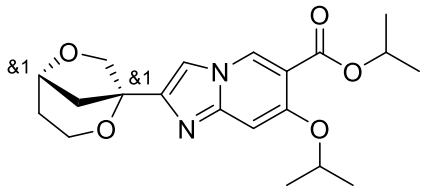
A una solución de rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-yodoimidazo[1,2-a]pirimidina (preparación 400, 160 mg, 371 µmol, 1,0 eq.) en MeOH (10,00 mL) se le agregó TEA (375,4 mg, 3,71 mmol, 517,1 µL, 10,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (27,1 mg, 37,1 µmol, 0,1 eq.) a 20 °C en argón. La mezcla se agitó a 80 °C en monóxido de carbono (50 psi) durante 14 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EtOAc de 3:1 a 1:1) para proporcionar rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 73,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 364,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H), 2,26-2,24 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,76-4,63 (m, 2H), 5,50-5,44 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Preparación 402: ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



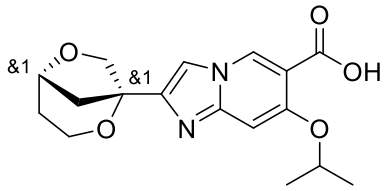
A una solución de rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (110,0 mg, 302,7 µmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 mL) y agua (3 mL) se le agregó NaOH (24,2 mg, 605 µmol, 2,0 eq.) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 14 horas. El MeOH se evaporó al vacío. Se agregó $KHSO_4$ acuoso a la muestra hasta pH < 7 y se evaporó al vacío para proporcionar ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (90 mg, 76% de rendimiento, 90%) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 350,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,75-4,62 (m, 2H), 5,18-5,12 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Preparación 403: rac-isopropil 2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato



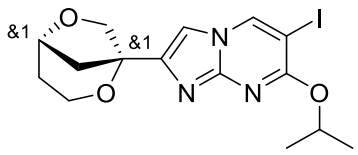
A una solución de 6-amino-4-isopropoxinicotinato de isopropilo (preparación 182; 100,0 mg, 0,4197 mmol, 1,0 eq.) y rac-1-((1R,5S)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-2-bromoetan-1-ona (118,4 mg, 0,5036 mmol, 1,2 eq.) en *t*-BuOH (5,00 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (70,5 mg, 0,839 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante combi-flash (PE/EA = 1/1) para proporcionar rac-isopropil 2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (220,0 mg, bruto) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR: (500MHz, $CDCl_3$) δ : 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Preparación 404: ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico



A una solución de rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de isopropilo (220,0 mg, bruto) en MeOH (1,00 mL) y agua (1,00 mL) se le agregó NaOH (70,5 mg, 1,76 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se ajustó mediante HCl acuoso (1 M) a pH=3 y se concentró al vacío para proporcionar ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (320,0 mg, bruto) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 332,9 $[M+H]^+$.

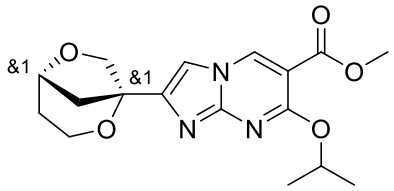
Preparación 405: rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-6-yodo-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina



A una mezcla de 5-yodo-4-isopropoxi-pirimidin-2-amina (preparación 196; 200,0 mg, 716,6 µmol) y 2-bromo-1-(4,7-dioxabiciclo[3.2.1]octan-5-il)etanona (200,5 mg, 852,8 µmol) en t-BuOH (10,00 mL) se le

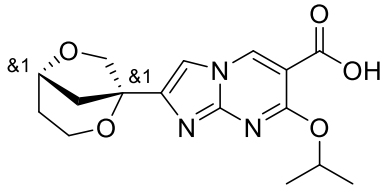
agregó $NaHCO_3$ (120,4 mg, 1,43 mmol, 55,8 µL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 2-(4,7-dioxabiciclo[3.2.1]octan-5-il)-6-yodo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidina (270 mg, 88,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 4,28-4,05 (m, 4H), 4,74-4,72 (m, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Preparación 406: rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo



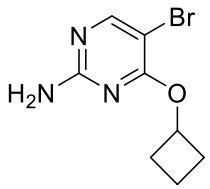
A una solución de 2-(4,7-dioxabiciclo[3.2.1]octan-5-il)-6-yodo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidina (270,0 mg, 650,2 µmol) en MeOH (10,00 mL) se le agregó TEA (658,0 mg, 6,50 mmol, 901,3 µL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (47,6 mg, 65,0 µmol). La mezcla se desgasificó con CO 3 veces y se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 2-(4,7-dioxabiciclo[3.2.1]octan-5-il)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (175,0 mg, 75,9% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z = 348,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,96 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,09-4,07 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 4,75-4,72 (m, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Preparación 407: ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico



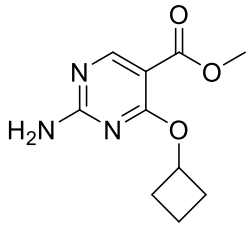
A una solución de rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (175,0 mg, 503,8 µmol) en MeOH (3,00 mL) y agua (3,00 mL) se le agregó NaOH (60,5 mg, 1,51 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se ajustó mediante HCl acuoso (1 M) hasta pH=3 y se cocentró al vacío para proporcionar un residuo, que se recristalizó a partir de agua, se secó mediante liofilización para obtener ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (160,0 mg, 92,4% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: m/z = 333,9 $[M+H]^+$.

Preparación 408: 5-bromo-4-ciclobutoxipirimidin-2-amina



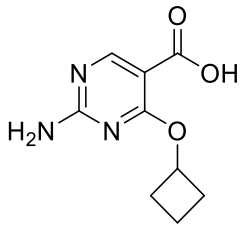
A una solución de 4-ciclobutoxipirimidin-2-amina (preparación 175; 28,0 g, 170 mmol) in $CHCl_3$ (300 mL) se le agregó NBS (30,3 g, 170 mmol) en partes a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y se diluyó con agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para obtener 5-bromo-4-ciclobutoxipirimidin-2-amina (37,2 g, 90% de rendimiento).

Preparación 409: 2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 5-bromo-4-ciclobutoxipirimidin-2-amina (37,2 g, 152 mmol) en MeOH (600 mL) en una bomba de acero se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2,49 g, 0,3 mmol), trietilamina (18,5 g, 183 mmol) a temperatura ambiente y luego el recipiente de acero se cerró herméticamente. Luego, se purgó gas de CO hacia la bomba de acero y se continuó a 120 °C durante 18 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se entibiara hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con un exceso de metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua, se enjuagó con MeOH y se secó para obtener 2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-carboxilato de metilo (27,1 g, 80% de rendimiento).

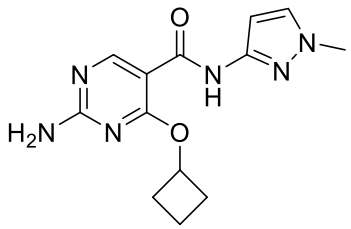
Preparación 410: Ácido 2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-carboxílico



A una suspensión de 2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-carboxilato de metilo (10,7 g, 47,8 mmol) en MeOH se le agregó una solución acuosa de NaOH (2,87 g, 71,7 mmol en 50 mL de agua). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 5 h. Luego de completarse la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido cítrico. El sólido precipitado se recogió, se lavó con agua, se enjuagó con MeOH y se secó para obtener ácido2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-

carboxílico (6,3 g, 63%).

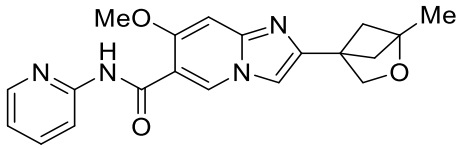
Preparación 411: 2-amino-4-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida



Se mezcló ácido 2-amino-4-ciclobutoxipirimidina-5-carboxílico (preparación 410; 0,599 g, 2,90 mmol), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,253 g, 2,60 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-ol (0,389 g, 2,90 mmol) en DMA (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min. Luego, se agregó EDCE (0,485 g, 3,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Luego de completarse, la mezcla se vertió en agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar amino-4-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida (0,355 g, 47,0% de rendimiento). LCMS: m/z = 289,0 $[M+H]^+$.

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

Ejemplo 1: 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

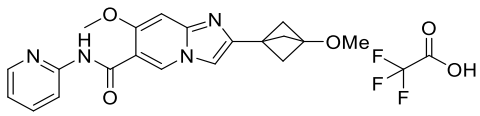
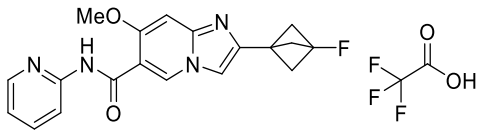


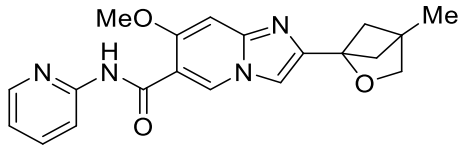
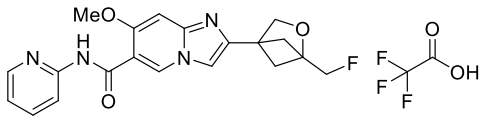
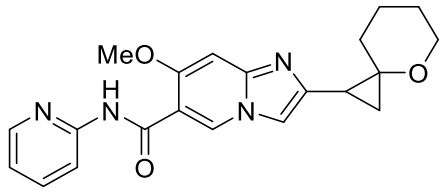
Se agregó una mezcla 1:1 de PrCN/tolueno (2 mL) a un a vial que contenía trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 93, 104 mg, 0,128 mmol), 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 6, 33,5 mg, 0,192 mmol) y $NaHCO_3$ (107 mg, 1,28 mmol). El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 10-70) para ibtener 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (8,2 mg, 17% de rendimiento). LCMS m/z = 365 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,59 (m, 3H), 1,90 (dd, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (ddd, 1H), 8,31-8,41 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).

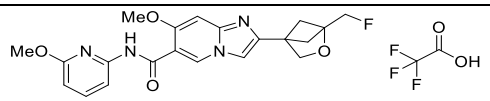
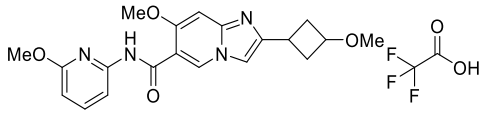
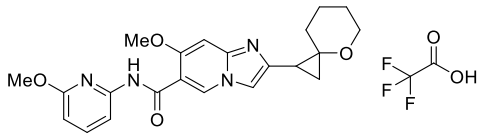
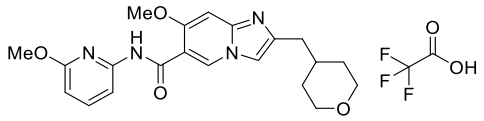
Ejemplos 2-49

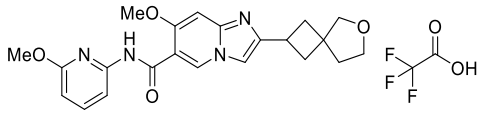
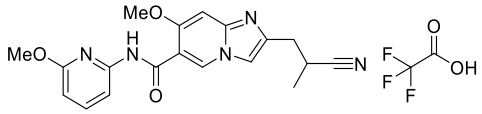
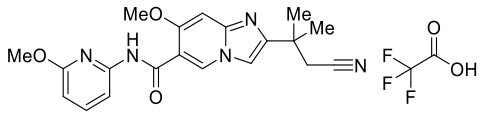
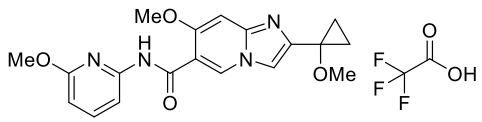
Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 mediante el uso de trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 93) en

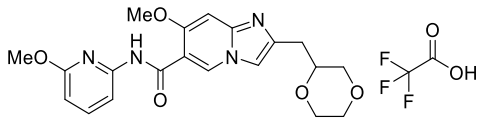
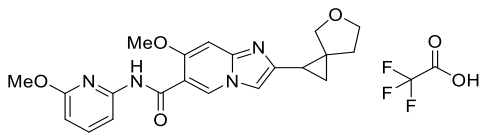
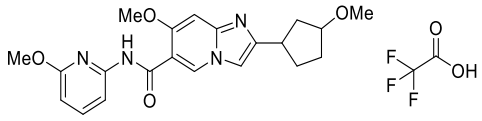
PrCN/Tolueno (1:1) (Amina A), trifluoroacetato de 6-amino-4-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida (Preparación 95) en PrCN/dioxano (Amina B), 6-amino-4-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 92) en EtOH (Amina C) o trifluoroacetato de 6-amino-N-(6-metoxipiridin-2-il)nicotinamida (Preparación 97) en EtOH (Amina D), trifluoroacetato de 6-amino-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxinicotinamida (Preparación 96, Amina E), trifluoroacetato de 6-amino-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)nicotinamida (Preparación 98, Amina F) y la cetona adecuada tal como se muestra en la siguiente tabla. Compuestos purificados mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 0-100% optimizado para separaciones individuales)

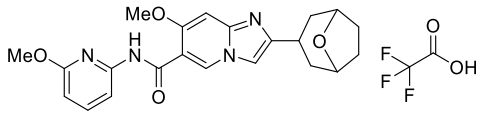
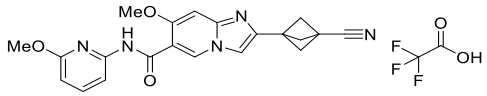
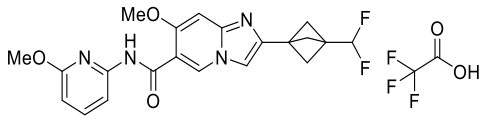
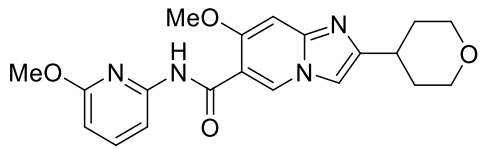
Ejemplo	Nombre/Estructura/Amina/Cetona	Datos QC
2	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;  Amina: A; Cetona: 2-bromo-1-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona (Preparación 38)	Sólido blanco (12,3 mg, 26%) LCMS m/z = 365 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,24-2,36 (m, 7H), 3,24-3,39 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 1H), 7,93-8,03 (m, 1H), 8,21 (br d, 1H), 8,33-8,43 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H).
3	trifluoroacetato de 2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-7-metoxi-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: A; Cetona: 2-bromo-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona	Sólido blanco (12,1 mg, 27%) LCMS m/z = 353 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,51-2,58 (m, 6H), 3,97-4,13 (m, 3H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,81-7,93 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,21 (br d, 1H), 8,39 (br d, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,77 (br s, 1H).
4	7-metoxi-2-(1-metil-3-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (7 mg, 15%) LCMS m/z = 365 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,32-1,40 (m, 4H), 1,66-1,77 (m, 3H),

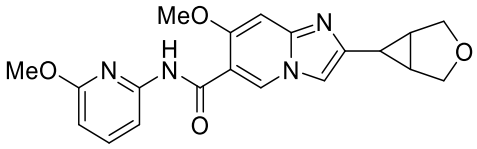
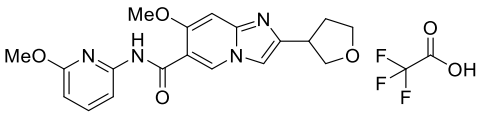
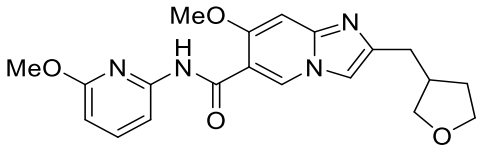
	 Amina: A; Cetona: 2-cloro-1-(4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)etan-1-ona	1,93-2,04 (m, 3H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 1H), 7,77-7,92 (m, 2H), 8,11-8,26 (m, 1H), 8,29-8,44 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,52 (br s, 1H).
5	trifluoroacetato de 2-[4-(fluorometil)-3-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il]-7-metoxi-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: A; Cetona: 2-cloro-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona	Sólido blanco (7,9 mg, 16%) LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,91-2,03 (m, 2H), 2,28 (br d, 2H), 3,98-4,16 (m, 4H), 4,64-4,84 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,86-7,96 (m, 1H), 8,06 (br s, 1H), 8,22 (br d, 1H), 8,34-8,46 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H)
6	7-metoxi-2-(8-oxaespiro[2.5]octan-2-il)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: A; Cetona: 2-cloro-1-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona	Sólido blanco (4,2 mg, 8,7%) LCMS m/z = 379 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90-1,00 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 1H), 1,33-1,41 (m, 2H), 1,44-1,59 (m, 4H), 1,99 (dd, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 3,97-4,09 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 1H), 8,23 (br d, 1H), 8,38 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,50 (br s, 1H)
7	trifluoroacetato de 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (1,6 mg, 2%) LCMS m/z = 413 $[M+H]^+$

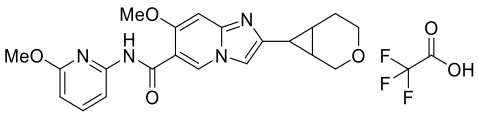
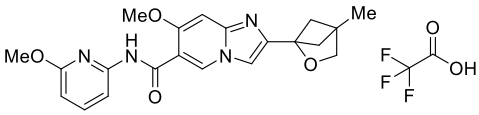
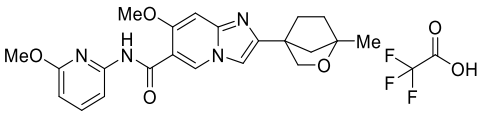
	 Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona	
8	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(3-metoxiciclobutil)etan-1-ona	Aceite amarillo (1,7 mg, 2%). LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$
9	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona	Aceite amarillo (1,8 mg, 2%). LCMS m/z = 409 $[M+H]^+$
10	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 1-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-ona	Sólido blanco (0,9 mg, 1%) LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$

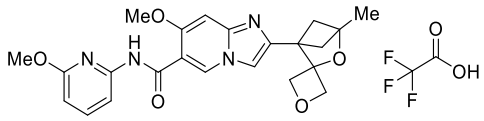
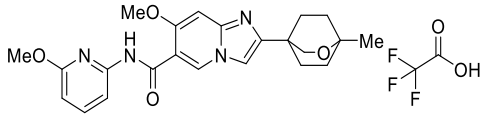
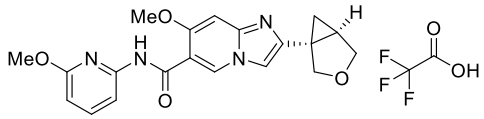
11	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)etanona	Aceite amarillo (1,4 mg, 1,5%). LCMS m/z = 409 $[M+H]^+$
12	trifluoroacetato de 2-(2-cianopropil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 5-cloro-2-metil-4-oxopentanonitrilo	Aceite amarillo (1,5 mg, 2%). LCMS m/z = 366 $[M+H]^+$
13	trifluoroacetato de 2-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 5-cloro-3,3-dimetil-4-oxapentanonitrilo	Aceite amarillo (0,5 mg, 0,6%). LCMS m/z = 380 $[M+H]^+$
14	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-	Sólido blanco (2,7 mg, 4%) LCMS m/z = 369 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,02-1,19 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 3H), 3,17-3,60 (m, 2H), 3,61-3,91 (m, 2H), 3,94-4,12 (m, 4H), 6,56-6,66 (m, 1H), 7,14 (s, 1H) 7,69-7,85 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H).

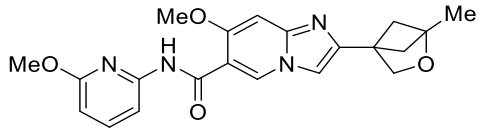
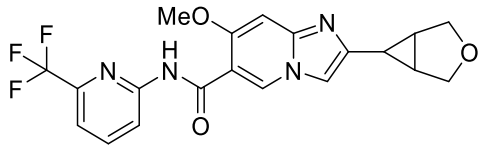
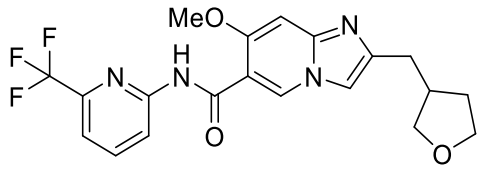
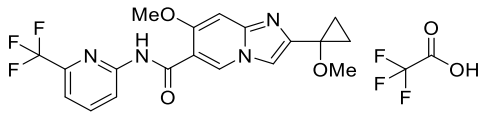
	metoxiciclopropil)etanona	
15	trifluoroacetato de 2-((1,4-dioxan-2-il)metil)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 1-cloro-3-(1,4-dioxan-2-il)propan-2-ona	Sólido blanco (5,8 mg, 8%) LCMS m/z = 399 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,79-2,92 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,25-3,92 (m, 9H), 4,01-4,14 (m, 3H), 6,55-6,70 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,67 (br s, 1H).
16	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(5-oxaespiro[2.4]heptan-2-il)etanona	Aceite incoloro (12,9 mg, 18%). LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,27-1,50 (m, 2H), 1,50-1,88 (m, 1H), 2,03 (t, 2H), 2,27-2,43 (m, 1H), 3,21-3,75 (m, 3H), 3,75-3,91 (m, 3H), 3,98-4,14 (m, 3H), 6,57-6,68 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,83-7,96 (m, 1H), 8,99-9,12 (m, 1H), 10,65 (br s, 1H).
17	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(3-metoxiciclopentil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(3-metoxiciclopentil)etanona	Aceite amarillo pálido (8,8 mg, 12%). LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,57-1,87 (m, 4H), 1,94-2,27 (m, 3H), 2,33-2,49 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,39-3,73 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 6,52-6,71 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,63 (br s, 1H).
18	trifluoroacetato de 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (14,2 mg, 19%) LCMS m/z = 409 [M+H]+ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-2,02 (m, 10H), 3,27-3,90 (m, 2H), 3,99-

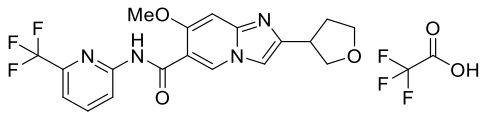
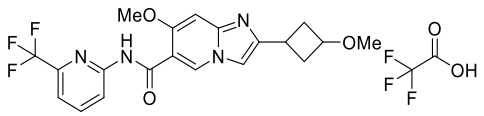
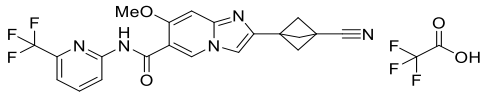
	 Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etanona	4,16 (m, 3H), 4,43 (br s, 2H), 6,53-6,72 (m, 1H), 7,13-7,33 (m, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,03-9,20 (m, 1H), 10,64 (br s, 1H).
19	trifluoroacetato de 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 3-(2-cloroacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo	Sólido blanco (13,2 mg, 18%) LCMS m/z = 390 [M+H]+ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,65 (s, 6H), 3,27-3,88 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,50-6,73 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,77 (br d, 2H), 7,94 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H).
20	trifluoroacetato de 2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-[1-(difluorometil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]etanona	Aceite amarillo (9,7 mg, 13%). LCMS m/z = 415 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,25 (s, 6H), 3,33-3,89 (m, 3H), 3,97-4,15 (m, 3H), 5,91-6,39 (m, 1H), 6,52-6,72 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,96 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,61 (br s, 1H).
21	7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-bromo-1-tetrahidropiran-4-iletanona	Aceite amarillo (45,6 mg, 47%). LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,79-1,96 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,63 (td, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,04-4,14 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,92 (s,

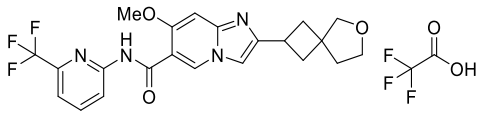
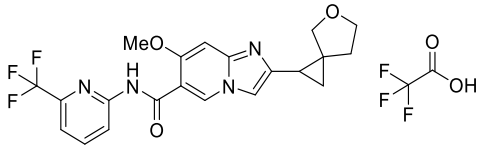
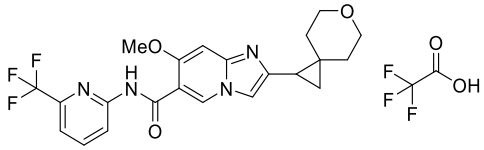
		1H), 9,15 (s, 1H).
22	2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etanona	Sólido blanco (1,8 mg, 1%) LCMS m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,87-1,96 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 4,09-4,17 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,85 (br d, 1H), 8,98 (s, 1H).
23	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-tetrahidrofuran-3-il-etanona	Sólido blanco (9,6 mg, 13%) LCMS m/z = 369 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,98-2,17 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,58-3,75 (m, 1H), 3,75-3,97 (m, 5H), 3,98-4,14 (m, 4H), 6,54-6,73 (m, 1H), 6,93-7,20 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,98 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,61 (br s, 1H).
24	7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 1-cloro-3-tetrahidrofuran-3-ilpropan-2-ona	Sólido blanco (9,3 mg, 11%) LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,81 (m, 1H), 2,15 (dtd, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,89 (d, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 5H), 4,11-4,22 (m, 3H), 6,59 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,85 (br d, 1H), 9,08 (s, 1H).
25	trifluoroacetato de 2-(3-oxabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-	Sólido blanco (2,1 mg, 3%) LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,53-1,62 (m, 1H), 1,67 (td, 1H), 1,78-1,87 (m,

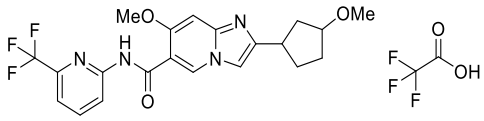
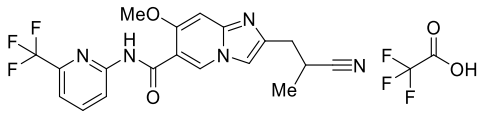
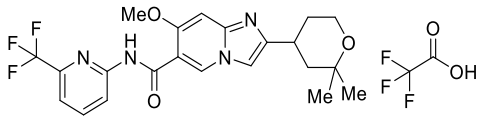
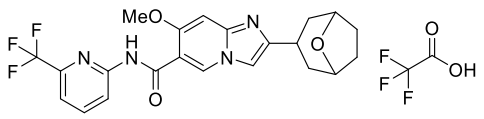
	carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(4-oxabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)etanona	1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 3,19-3,61 (m, 2H), 3,78-4,02 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 6,60-6,66 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,78 (br d, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,63 (br s, 1H).
26	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)etan-1-ona	Sólido blanco (5,3 mg, 7%) LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,14 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,86 (br d, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).
27	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etanona	Sólido blanco (1,8 mg, 2%) LCMS m/z = 409 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,40 (s, 4H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 2,08 (br s, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,89 (d, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).
28	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(4-metil-3-oxaespiro[biciclo[2.1.1]hexano-2,3'-oxetan]-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (2,3 mg, 3%) LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,40 (s, 3H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 6,52 (d, Hz, 1H),

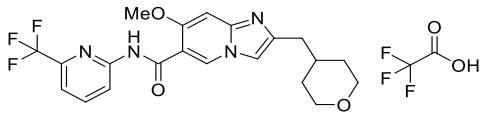
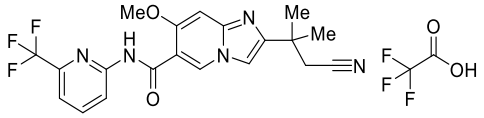
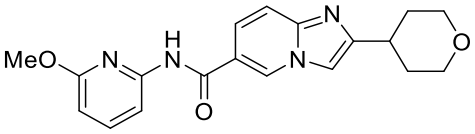
	 Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona	7,24 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,76 (br d, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).
29	trifluoroacetato de 7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona (Preparación 32)	Sólido blanco (1,8 mg, 2%) LCMS m/z = 423 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,19 (s, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,09-2,26 (m, 4H), 3,89-3,94 (m, 3H), 4,06 - 4,11 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,69-7,79 (m, 1H), 7,86 (br d, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).
30	trifluoroacetato de Rac-2-((1S,5R)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: B; Cetona: rac-1-((1S,5S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-2-cloroetan-1-ona (Preparación 20)	Sólido blanco (1,0 mg, 1,3%) LCMS m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,17 (q, 1H), 1,29-1,35 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 3H), 4,07 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,79 (br d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).
31	7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (2,7 mg, 4%) LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,33 (s, 4H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,40 (d, 1H), 6,88 (s,

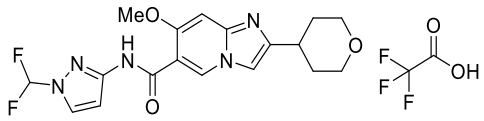
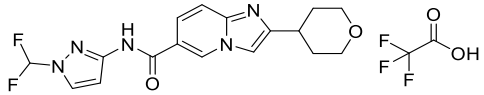
	 Amina: B; Cetona: 2-cloro-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 6)	1H), 7,52 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (br d, 1H), 8,86 (s, 1 H).
32	2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 1-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloroetan-1-ona (Preparación 19)	Sólido blanco (1,5 mg, 0,6%) LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,80-1,87 (m, 1H), 2,03 (td, 2H), 3,73 (t, 3H), 3,91 (d, 2H), 4,00-4,05 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,97 (t, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).
33	7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 1-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ona (Preparación 18)	Sólido blanco (6,9 mg, 7%) LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,67-1,78 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 3H), 4,12-4,19 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).
34	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 	Sólido blanco (0,5 mg, 1%) LCMS m/z = 407 $[M+H]^+$

	Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona (Preparación 13)	
35	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(tetrahidrofuran-3-il)etan-1-ona	Sólido blanco (4,3 mg, 6%) LCMS m/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,06-2,11 (m, 1H), 2,37 (dtd, 1H), 3,59-3,73 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,93 (td, 1H), 4,02-4,05 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,41-8,54 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,33 (br s, 1H).
36	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(3-metoxiciclobutil)etan-1-ona (Preparación 14)	Sólido blanco (0,4 mg, 0,4%) LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$
37	trifluoroacetato de 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 3-(2-cloroacetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (Preparación 16)	Sólido blanco (0,6 mg, 0,6%) LCMS m/z = 428 $[M+H]^+$
38	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)-N-(6-	Sólido blanco (0,7 mg, 0,6%) LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$

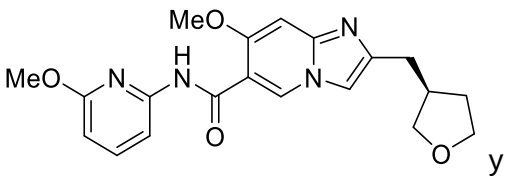
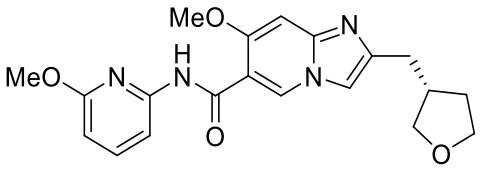
	(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)etan-1-ona (Preparación 25)	
39	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)etan-1-ona (Preparación 21)	Sólido blanco (0,8 mg, 0,7%) LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$
40	trifluoracetato de 7-metoxi-2-(6-oxaespiro[2.5]octan-2-il)-n-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(6-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etan-1-ona (Preparación 27)	Sólido blanco (0,9 mg, 0,8%) LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$
41	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-(3-metoxiciclopentil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (0,4 mg, 0,36%) LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$

	 Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(3-metoxiciclopentil)etan-1-ona (Preaparation 15)	
42	trifluoroacetato de 2-(2-cianopropil)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 5-cloro-2-metil-4-oxopentanonitrilo (Preparación 7)	Sólido blanco (1,3 mg, 1,3%) LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$
43	trifluoroacetato de 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 2-cloro-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (Preparación 29)	Sólido blanco (1,1 mg, 1%) LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$
44	trifluoroacetato de 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 1-(8-	Sólido blanco (0,3 mg, 0,3%) LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$

	oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-cloroetan-1-ona (Preparación 30)	
45	trifluoroacetato de 7-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 1-cloro-3-tetrahidropiran-4-ilpropan-2-ona (Preparación 26)	Sólido blanco (0,3 mg, 0,3%) LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$
46	trifluoroacetato de 2-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-7-metoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: C; Cetona: 5-cloro-3,3-dimetil-4-oxopentanonitrilo (Preparación 8)	Sólido blanco (0,5 mg, 0,5%) LCMS m/z = 418 $[M+H]^+$
47	N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: D; Cetona: 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	Sólido blanco (37 mg, 57%) LCMS m/z = 353 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,85-1,98 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,65 (td, 2H), 3,86-4,00 (m, 3H), 4,11 (dd, 2H), 6,62 (dd, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,93-8,03 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 9,40 (dd, 1H).
48	trifluoroacetato de N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-	Sólido blanco (15 mg, 27%) LCMS m/z = 392 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ:

	il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: E; Cetona: 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	1,79-1,92 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 3H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,63 (td, 2H), 4,09 (dt, 2H), 4,16-4,26 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,24-7,61 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).
49	trifluoroacetato de N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Amina: F; Cetona 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	Sólido blanco (87,5 mg, 33%) LCMS m/z = 362 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,75-1,92 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 3,05 (tt, 1H), 3,54-3,65 (m, 2H), 4,05(dt, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,25-7,58 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,09(dd, 1H).

Ejemplos 50 y 51; SFC quiral: (S)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (R)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

 y 

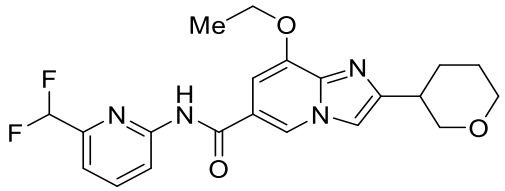
(S)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (R)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de la purificación de SFC quiral (CHIRALPAK IA 30x250 mm, 5 µm; MeOH al 40% con DEA al 0,1% en CO_2) del Ejemplo 24.

Ejemplo 50; Pico 1: (S)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, 3,0 mg. LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,65-1,79 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,84-3,97 (m, 5H), 4,14 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,57-7,75 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 51; Pico 2: (S)-7-metoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, 3,6 mg. LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,68-1,79

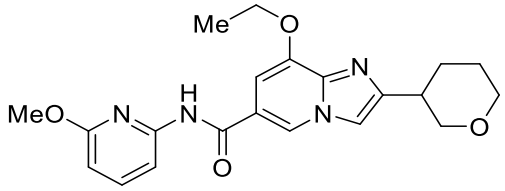
(m, 1H), 2,04-2,19 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,87-3,98 (m, 5H), 4,15 (s, 3H), 6,51-6,63 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,57-7,74 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 52: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



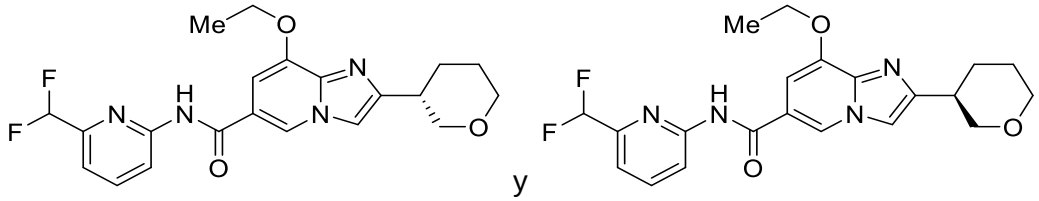
T3P® (50% en peso en EtOAc)® (770 mg, 1,21 mmol, 50% de pureza) y TEA (203,91 mg, 2,02 mmol) se agregaron a una mezcla de ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 124, 117 mg, 0,403 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (116,2 mg, 0,806 mmol) en DMF (1 mL) y se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOH/EtOAc; 0-30%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (85 mg, 51%). LCMS 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,46 (t, 3H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).

Ejemplo 53: 8-etoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 124) y 6-metoxipiridin-2-amina de forma análoga a la descrita para la Preparación 52. El residuo después del tratamiento se purificó mediante HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 µm OBD 30x50 mm; 5-55% MeCN/H_2O + NH_4OH) para obtener 8-etoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un vidrio incoloro (2 mg, 1,5%). LCMS = 397 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,46 (t, 3H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 6,60 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplos 54 y 55: (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y

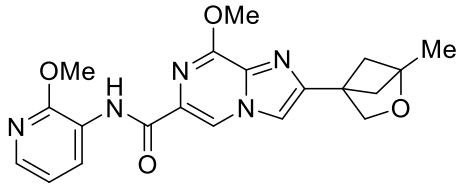
[Estereoquímica absoluta asignada de forma arbitraria]

(S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se prepararon mediante separación de SFC (CHIRALPAK IB 30 x 250 mm, 5 µm; EtOH al 30% + DEA al 0,1% en CO_2) de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 52).

Pico 1: LCMS = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (t, 3H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 11,12 (s, 1H),

Pico 2: LCMS = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (t, 3H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,37-3,50 (m, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).

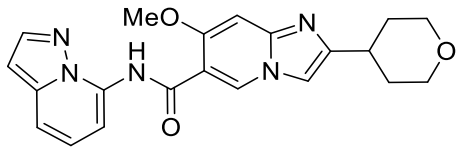
Ejemplo 56: 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



A una mezcla de ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 132, 15,5 mg, 0,041 mmol) y 2-metoxipiridin-3-amina (5,6 mg, 0,045 mmol) en un vial de reacción de microondas se le agregó TEA (0,35 mL, 2,52 mmol) seguido por T3P® (50% en peso en EtOAc)® (0,35 mL, ≥0,77 mmol; 50% de pureza) y la mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH seguido por división entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo (EtOAc) y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

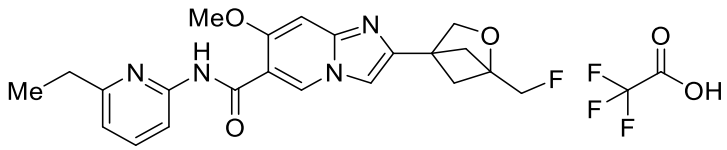
gel de sílice con elución con EtOAc para obtener 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida como un sólido blancuzco (8 mg, 40%). LCMS = 396 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_6) δ: 1,17-1,33 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,33 (s, 3H), 7,02 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 57: 7-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 75, 50 mg, 0,181 mmol), CDI (29,3 mg, 0,181 mmol) y DMF (1 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. Se agregó piazolo[1,5-a]piridin-7-amina (22 mg, 0,165 mmol) y tBuONa (47,4 mg, 0,494 mmol) en Ar y el vial se selló y se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 mL) y se neutralizó con AcOH (50 µL) y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18 19x100 5 µm; H2O/MeOH; Gradiente (% orgánico) 50-100) para obtener 7-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (8 mg, 11,4%). LCMS m/z = 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-1,80 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,23-4,27 (m, 3H), 6,56-6,61 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 9,24-9,29 (m, 1H), 12,01-12,06 (m, 1H).

Ejemplo 58: trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Parte A: Se agregó TFA (327 µL, 4,27 mmol,) en una sola parte a un vial cargado con (5-((6-etilpiridin-2-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 86, 159 mg, 0,427 mmol) en DCM (4 mL) a ta. El vial se tapó y se agitó a ta durante 30 min y se evaporó hasta sequedad al vacío para obtener 6-amino-N-(6-etil-2-piridil)-4-metoxi-piridina-3-carboxamida (400 mg, 98% de rendimiento, 6 TFA) que se usó en la Parte B sin purificación adicional.

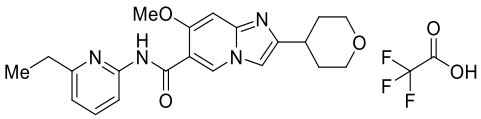
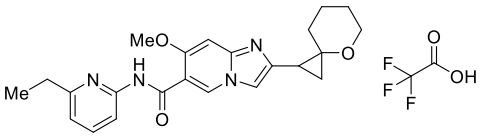
Parte B: A una vial cargado con el compuesto de la Parte A (70 mg, 0,181 mmol, 6 TFA), 2-cloro-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 23, 52,4 mg, 0,272 mmol), y $NaHCO_3$

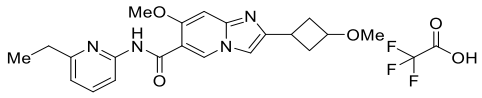
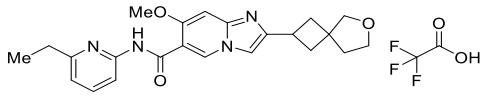
(152 mg, 1,81 mmol) se le agregó una mezcla 1:1 de PrCN/tolueno (2 mL) at ta. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 10-70) para obtener trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (14,5 mg, 15%). LCMS m/z = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_4) δ: 1,15-1,31 (m, 3H), 1,97 (br d, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 2,71 (q, 2H), 4,00-4,14 (m, 5H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,99-8,18 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,79 (br s, 1H).

Ejemplos 59-62

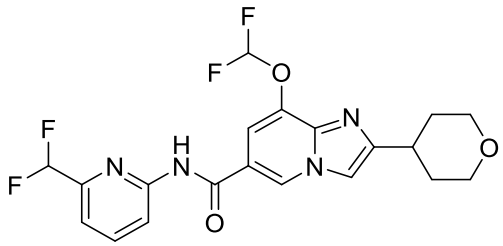
Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a la que se describe para el Ejemplo 58 mediante el uso de la halometilo cetona adecuada tal como se muestra en la siguiente tabla:

Purificado mediante HPLC preparativa: (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 10-70)

Ejemplo	Nombre/Estructura/ $RCOCH_2Hal$	Datos QC
59	trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona	Sólido blanco (6,5 mg, 10%) LCMS m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,23 (br t, 3H), 1,68-1,75 (m, 3H), 1,96 (br dd, 2H), 2,68-2,76 (m, 3H), 3,49 (td, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,95-4,02 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 1H), 7,91-8,10 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,75-10,86 (m, 1H).
60	trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(4-oxaespiro[2.5]octan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  2-cloro-1-(6-oxaespiro[2.5]octan-1-	Sólido blanco (2,8 mg, 3%) LCMS m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,03-1,16 (m, 3H), 1,17-1,32 (m, 5H), 1,33-1,50 (m, 3H), 1,50-1,64 (m, 4H), 2,07 (br t, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,63-2,80 (m, 3H), 3,35 (br s, 1H), 3,46-3,82 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 4,55-4,75 (m, 1H), 7,09 (br d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,79 (t,

	il)etan-1-ona (Preparación 27)	1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (br d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,73 (br s, 1H).
61	trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(3-metoxiciclobutil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  2-cloro-1-(3-metoxiciclobutil) etan-1-ona (Preparación 14)	Sólido blanco (9,1 mg, 10%) LCMS m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,23 (br t, 3H), 1,99-2,17 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,17-3,24 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 3H), 7,10 (br d, 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,93-8,14 (m, 2H), 9,03-9,15 (m, 1H), 9,12-9,14 (m, 1H), 10,81 (br s, 1H).
62	2,2,2-trifluoroacetato de N-(6-etilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(6-oxaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  2-cloro-1-(6-oxaespiro[3.4] octan-2-il)etan-1-ona (Preparación 25)	Sólido blanco (4 mg, 4%) LCMS m/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,23 (br t, 3H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,08 (t, 1H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 4H), 4,02-4,10 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 1H), 7,94-8,10 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 10,70-10,83 (m, 1H).

Ejemplo 63: trifluoroacetato de 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

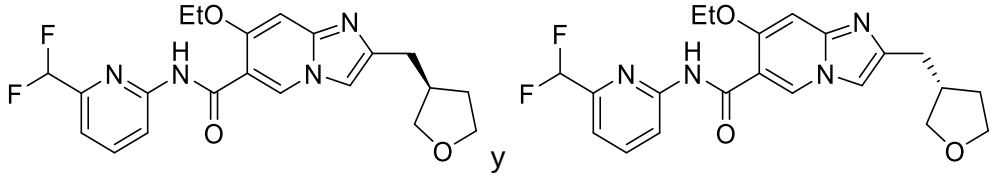


TFA

Una mezcla de 6-amino-5-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)nicotinamida (Preparación 138, 100 mg, 0,302 mmol), 2-bromo-1-tetrahidropiran-4-il-etan-1-ona (37 mg, 0,181 mmol) y $NaHCO_3$ (76 mg, 0,908 mmol) en MeCN (0,8 mL) y tolueno (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de la

adición de sílice y MeOH, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Waters SunFire Prep C18 5 µm OBD 19x100 mm; MeCN/H_2O+TFA al 0,1%: gradiente (% orgánico) 5-95) para proporcionar trifluoroacetato de 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (29,9 mg, 2%). LCMS m/z = 439 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-1,78 (m, 2H), 1,96 (br dd, 2H), 3,01 (tt, 1H), 3,49 (td, 2H), 3,95 (dt, 2H), 6,82-7,07 (m, 1H), 7,47-7,67 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 64 y Ejemplo 65: N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Parte 1.

A una solución de 7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 64, 170 mg, 0,559 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (3 mL) se le agregó NaOH (67 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a 10-15 °C durante 12 h. Se retiró el MeOH a presión reducida y la capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl (1 M). La mezcla se liofilizó para proporcionar ácido 7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional en la Parte 2

Parte 2.

Una solución de ácido 7-etoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Parte A) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (130 mg, 0,899 mmol) en T3P® (50% en peso en EtOAc)® (2 mL, 50% en EtOAc) y TEA (14,4 mmol, 2,00 mL) se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm, MeCN/H_2O + HCO_2H al 0,225%; gradiente (% orgánico): 0-100; la forma del gradiente se optimizó para separaciones individuales). El residuo se purificó mediante cromatografía SFC quiral (Diacel Chiralpak AD-H; 250 mm x 30 mm x 5 µm; NH_4OH al 0,1% en EtOH; Velocidad de flujo: 60 mL/min) para obtener N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida:

Pico 1: Ejemplo 64, N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-

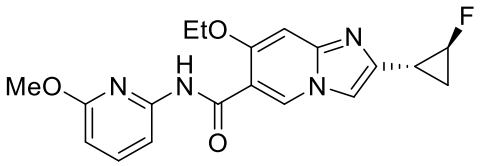
a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (24 mg, 10%). LCMS m/z = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,65 (t, 3H), 1,35-1,40 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 6,50-6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,44 (d, 1H) 7,64 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,08 (s, 1 H).

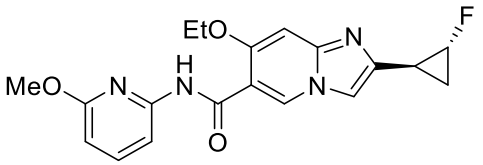
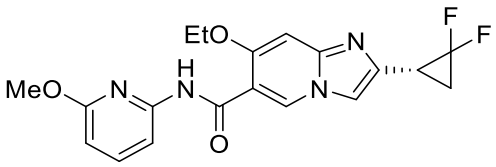
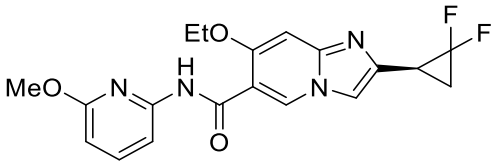
y

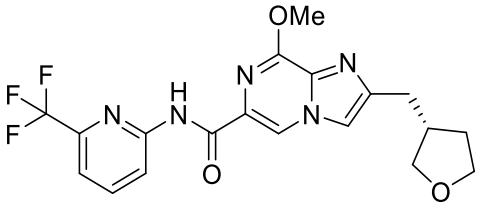
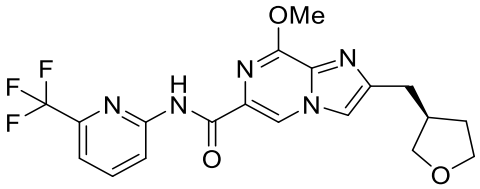
Pico 2: Ejemplo 65, N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (27 mg, 11%). LCMS m/z = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,65 (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 6,50-6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

Ejemplos 66-71.

Los compuestos del título se prepararon con un método análogo al del Ejemplo 65 mediante el uso del éster adecuado y la amina adecuada y SFC preparativa mediante el uso de las condiciones que se muestran en la siguiente tabla.

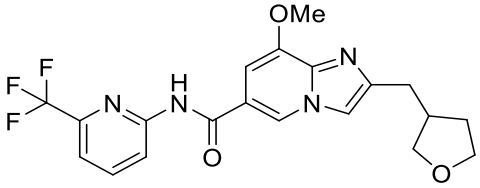
Ejemplo	Condiciones de SFC/Nombre/Rendimiento/Estructura	Éster, Amina, Datos
66 y 67	Condiciones de SFC: (Diacel Chiralpak OJ-H; 250 mm x 30 mm x 5 µm; EtOH al 30% (+NH_4OH al 0,1%). Pico 1: 7-etoxi-2-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Sólido blanco (7,7 mg, 16%)  Pico 2: 7-etoxi-2-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Sólido blanco (4,5 mg, 9%).	Éster: Rac-7-etoxi-2-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 54), Amina: 6-metoxipiridin-2-amina Pico 1: LCMS m/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,19-1,23 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 3H), 2,56-2,59 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 3H), 9,12 (s, 1H), 10,54 (s, 1H). Pico 2: LCMS m/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,19-1,23 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 3H), 2,56-2,59 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,84-4,98 (m,

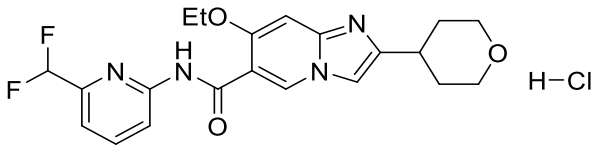
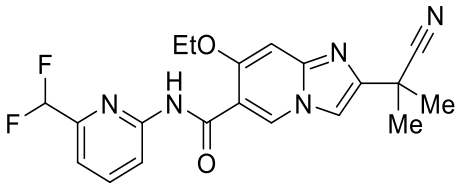
		1H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 3H), 9,12 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).
68 y 69	Condiciones de SFC: (Diacel Chiralpak OD; 250 mm x 30 mm x 5 µm; EtOH al 35% (+NH_4OH al 0,1%). Pico 1: 2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7-etoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, sólido blanco (4,4 mg).  Pico 2: 2-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-7-etoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, sólido blanco (4,7 mg). 	Éster: 2-(2,2-difluorociclopropil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 51) Amina: 6-metoxipiridin-2-amina Pico 1: LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,56 (t, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,56 (s, 1H). Pico 2: LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,56 (t, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).
70 y	DAICEL CHIRALPAK OD: 250 mm x 30 mm x 10 µm); SOLVENTE Pico 1: (R)-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida; sólido blancuzco (5 mg)	Éster: 8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 71) Amina: 2-amino-6-(trifluorometil)piridina Pico 1: LCMS m/z = 422 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,75 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,89 (d, 2H),

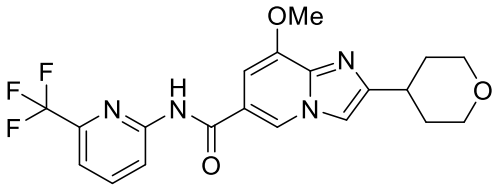
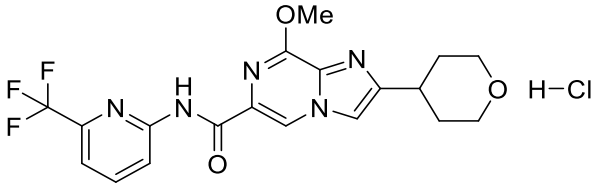
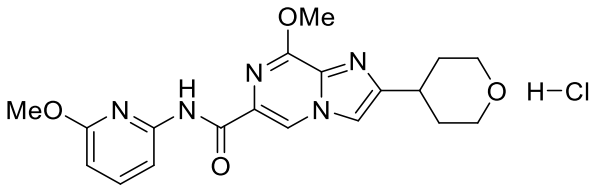
71	 Pico 2: (S)-8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida; sólido blancuzco (3 mg) 	3,50-3,54 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 2H), 4,40 (s, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,92 (s, 1H). Pico 2: LCMS m/z = 422 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,75 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,89 (d, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 2H), 4,34 (s, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).

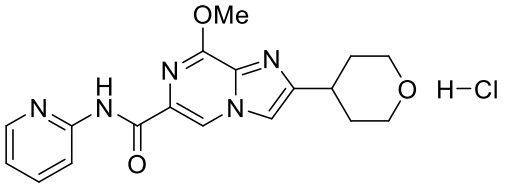
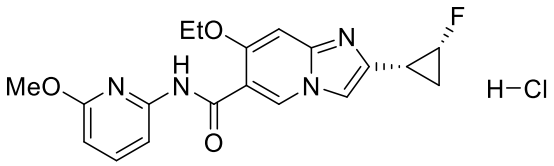
Ejemplos 72-85

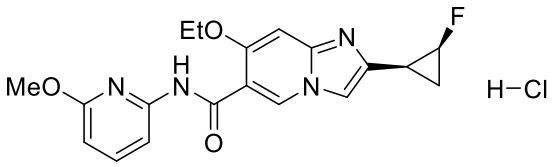
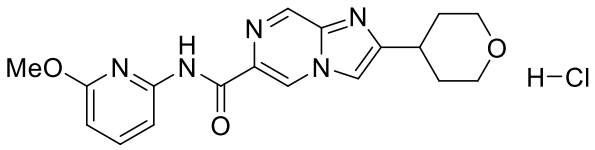
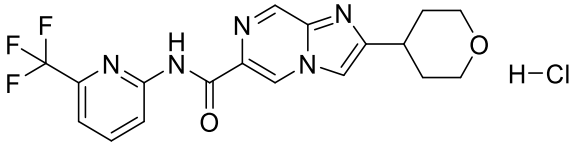
Los compuestos del título se prepararon con un método análogo al del Ejemplo 66 mediante el uso de los ésteres y las aminas adecuadas y HPLC preparativa sin separación de SFC adicional mediante el uso de las condiciones que se muestran en la siguiente tabla.

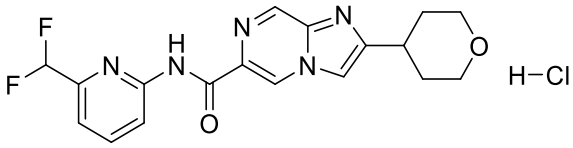
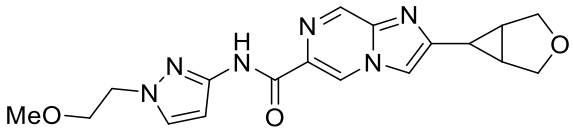
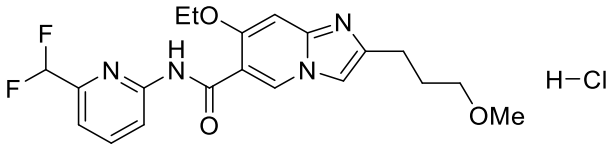
Ejemplo	Estructura/Nombre/Reactivos/Condiciones de HPLC	Rendimiento/Datos
72	 8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 66), Amina: 6-	Sólido blanco (6 mg, 8%) LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,68-1,74 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,73-2,76 (m, 1H), 2,91 (d, 2H), 3,53-3,54 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),

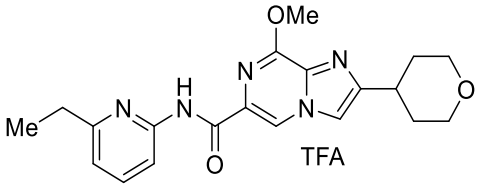
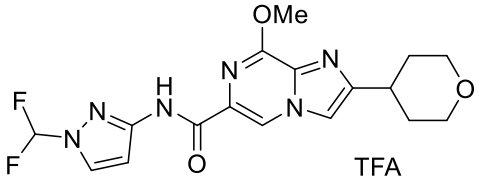
	(trifluorometil)piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,225%). Gradiente (% orgánico): 0-100.	7,59 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).
73	 clorhidrato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Éster: 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 65) Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 22-42.	Sólido marrón (9,7 mg, 22%). LCMS m/z = 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,63 (t, 3H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 2H), 6,48-6,77 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).
74	 2-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Éster: 2-(2-cianopropan-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 53). Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina. Columna: YMC-Actus Triart C18 100 x 30 mm x 5 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCO_2H al 0,225%). Gradiente (% orgánico): 50-70.	Sólido marrón (2,5 mg, 4%). LCMS m/z = 400 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,65 (t, 1H), 1,80 (s, 6H), 4,36-4,41 (m, 2H), 6,50-6,73 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,11 (s, 1H),

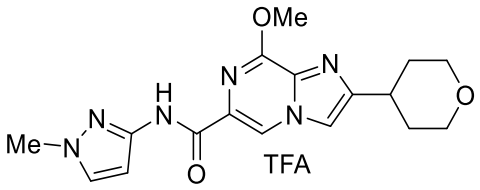
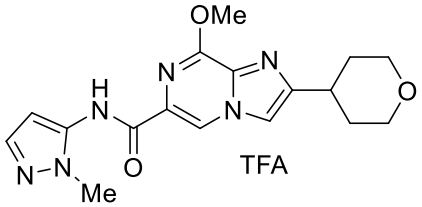
75	 8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 67). Amina: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,225%). Gradiente (% orgánico): 0-100.	Sólido marrón (90 mg). LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,83-1,88 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,82 (d, 1H).
76	 clorhidrato de 8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68) Amina: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 42-62.	Sólido blanco (15 mg, 20%) LCMS m/z = 422 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,86-1,91 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 1H), 3,59-3,64 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 4,44 (s, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).
77	 clorhidrato de 8-metoxi-N-(6-metoxi-2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-	Sólido amarillo (15 mg, 22%). LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,88-1,93 (m, 2H), 2,04-2,08 (m,

	carboxamida Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: 6-metoxipiridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 37-57.	2H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,06-4,11 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).
78	 clorhidrato de 8-metoxi-N-(2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 22-43.	Rendimiento: 5 mg, 8% LCMS m/z = 353 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,88-1,92 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 4,51 (s, 3H), 7,71 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,50-8,57 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).
79	 clorhidrato de 7-etoxi-2-[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. Éster: 7-etoxi-2-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 49) Amina: 6-metoxipiridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 30-50.	Sólido blanco (35,5 mg, 63%) LCMS m/z = 371 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45-1,49 (m, 1H), 1,48-1,53 (m, 3H), 1,53-1,60 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 5,07-5,22 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

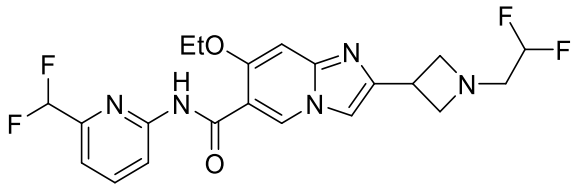
80	 clorhidrato de 7-etoxi-2-[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-N-(6-metoxi-2-piridil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Éster: 7-etoxi-2-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 50) Amina: 6-metoxipiridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 25-45.	Sólido blanco (23,2 mg, 55%) LCMS m/z = 371 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44-1,48 (m, 1H), 1,48-1,53 (m, 3H), 1,54-1,59 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 5,08-5,24 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).
81	 clorhidrato de N-(6-metoxi-2-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 69). Amina: 6-metoxipiridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 38-48.	Sólido amarillo (1,90 mg, 1,3%). LCMS m/z = 354 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 2,12 (dd, 2H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,12 (dd, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,44 (s, 1H),), 9,42 (s, 1H), 9,57 (d, 1H).
82	 clorhidrato de 2-tetrahidropiran-4-il-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 69). Amina: 6-trifluorometilpiridin-2-	Sólido amarillo (1,80 mg, 2,3%). LCMS m/z = 392 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,90-1,99 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 3,66 (dd, 2H), 4,41 (dd, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (t, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,67 (d,

	amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 44-64.	1H), 9,32 (s, 1H), 9,53 (s, 1H),
83	 clorhidrato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 69). Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 38-58.	Sólido amarillo (3,1 mg, 2%). LCMS m/z = 374 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,91-2,00 (m, 2H), 2,13 (dd, 2H), 3,4 (tt, 1H), 3,67 (td, 2H), 4,12 (dd, 2H), 6,61-6,84 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,62 (d, 1H).
84	 N-[1-(2-metoxietil)pirazol-3-il]-2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 70) Amina: 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-amina. Columna: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCO_2H al 0,225%). Gradiente (% orgánico): 25-55.	Sólido blanco (1,2 mg, 2,7%) LCMS m/z = 391 $[M+Na]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 2,07 (t, 1H), 2,22-2,23 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).
85	 clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida . Éster: 7-etoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato	Sólido blanco (3,6 mg, 8,2%) LCMS m/z = 405 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,63 (t, 3H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 4,42-4,49 (m,

	de metilo (Preparación 63). Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina. Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 µm. Solvente: MeCN-H_2O (HCl al 0,05%). Gradiente (% orgánico): 22-42.	2H), 6,49-6,76 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).
86	 trifluoroacetato de N-(6-etil-2-piridil)-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: 6-etilpiridin-2-amina Columna: SunFire C18, MeCN/H_2O/TFA al 0,1% Gradiente (% orgánico): 10-70)	Sólido blanco (11,9 mg, 12%) LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (t, 3H), 1,87 (qd, 2H), 2,10 (br dd, 2H), 3,08, (q, 2H), 3,25 (tt, 1H), 3,64 (td, 2H), 4,15 (dd, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).
87	trifluoroacetato de N-[1-(difluorometil)pirazol-3-il]-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina. Columna: SunFire C18, MeCN/H_2O/TFA al 0,1% Gradiente (% orgánico): 10-70)	Sólido blanco (11 mg, 11%) LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,81-1,96 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 3H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,63 (td, 2H), 4,08 (br dd, 2H), 4,34-4,44 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,31-7,59 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,95-9,02 (m, 1H).

88	 trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: 1-metil-1H-pirazol-3-amina. Columna: SunFire C18, MeCN/H_2O/TFA al 0,1% Gradiente (% orgánico): 10-70)	Sólido blanco (13 mg, 15%) LCMS m/z = 357 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,79-1,98 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 3H), 3,19 (tt, 1H), 3,62 (td, 11,80, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,03-4,15 (m, 2H), 4,39 (s, 3H), 6,71 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).
89	 trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. Éster: 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Preparación 68). Amina: 1-metil-1H-pirazol-5-amina. Columna: SunFire C18, MeCN/H_2O/TFA al 0,1% Gradiente (% orgánico): 10-70)	Sólido blanco (17 mg, 17%) ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,81-1,97 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 3,19 (tt, 1H), 3,63 (td, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 2H), 4,38 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).

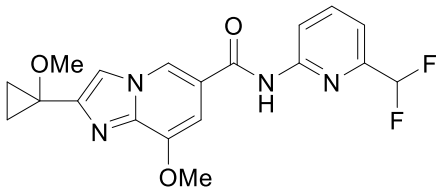
Ejemplo 90: 2-[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó 1,1-difluoro-2-yodoetano (19,8 mg, 0,103 mmol) a una solución de 2-(azetidin-3-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 100, 20 mg, 0,051

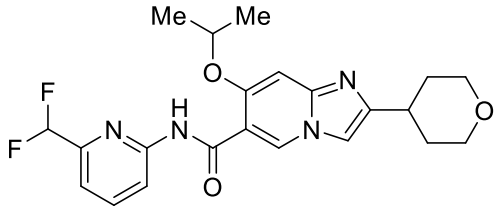
mmol) y K_2CO_3 (14,3 mg, 0,103 mmol) en MeCN (1 mL) a 15 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) y el residuo resultante se ourificó mediante HPLC preparativa (Columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 µm; Solvente: MeCN-H_2O (+10 mM NH_4HCO_3); Gradiente (% orgánico) 35-65) para obtener 2-[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (4,4 mg, 19%). LCMS m/z = 474 $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,65 (t, 3H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 3H), 4,34-4,40 (m, 2H), 5,72-6,02 (m, 1H), 6,46-6,75 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 91: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.



Se agregó n-BuLi (0,652 mL, 2,5M en hexano) a 6-(difluorometil)piridina-2-amina (235 mg, 1,63 mmol) en THF (15 mL) a -80 °C. Se permitió que la mezcla se entibiara hasta -30 °C, se agregó 8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 62, 187,5 mg, 0,542 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a -30 °C durante 20 min y luego a ta durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad al vació y el residuo se diluyó con agua (10 mL) que contenía ácido acético (98 mg, 1,63 mmol) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (SunFire 100*19 mm 5 µm; H_2O-MeOH; 58%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (29,8 mg, 14% de rendimiento). LCMS *m/z* = 389 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,21 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,66 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,78 (s, 1H).

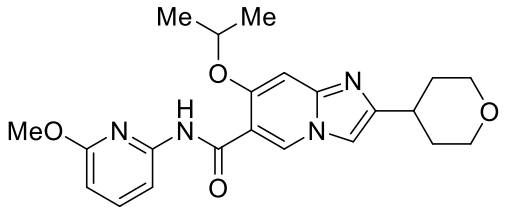
Ejemplo 92: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó n-BuLi (0,6 mL, 2,5M en hexano) a 6-(difluorometil)piridina-2-amina (100 mg, 0,7 mmol) en

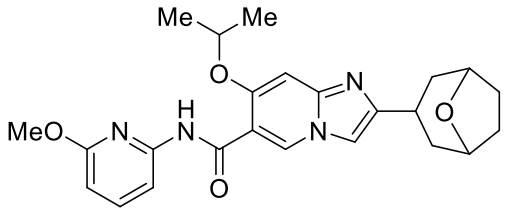
THF (3 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min antes de la adición de 7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 59, 53 mg, 0,2 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (SunFire 100*19 mm 5 µm; H_2O-MeOH; 58%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (10,4 mg, 12% de rendimiento). LCMS *m/z* = 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,39-1,63 (m, 6H), 1,75-1,89 (m, 2H), 2,02 (d, 2H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 4,06 (d, 2H), 4,62-4,95 (m, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 93: 7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó n-BuLi (0,4 mL, 2,5M en hexano) a 6-metoxipiridina-2-amina (156 mg, 0,491 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min antes de la adición de 7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 59, 100 mg, 0,3 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, MeOH/H_2O + modificador de NH_4OH al 0,1%; gradiente (% orgánico) 0-100) para obtener 7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (24,4 mg, 12% de rendimiento). LCMS *m/z* = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (d, 6H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 2,82-2,97 (m, 1H), 3,46 (td, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,89-5,15 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,60-7,85 (m, 3H), 9,17 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

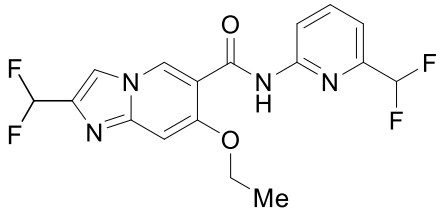
Ejemplo 94: 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó n-BuLi (0,28 mL, 2,5 M en hexano) a 6-metoxipiridina-2-amina (103 mg, 0,83 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C en Ar. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se agregó una solución de 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 117,

95 mg, 0,276 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH4Cl y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH with H_2O ymodificador de NH_4OH al 0,1%) para obtener 2-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (86 mg, 71% de rendimiento).: LCMS *m/z* = 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,57 (d, 6H), 1,64-1,96 (m, 6H), 1,97-2,04 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,85 (d, 3H), 4,48 (br s, 2H), 4,74-4,86 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

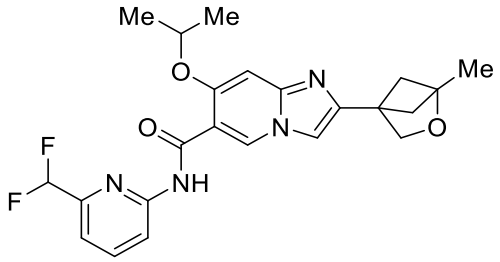
Ejemplo 95: 2-(difluorometil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.



Parte A. Una mezcla de 2-(difluorometil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 55, 100 mg, 370 µmol) y LiOH (17,7 mg, 0,74 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en H_2O (5 mL) y se lavó con DCM (5 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH 4-5 y se evaporó hasta sequedad para ácido obtener 2-(difluorometil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico como una mezcla con LiCl que se usó en la Parte B sin purificación adicional. LCMS m/z = 257 $[M+H]^+$

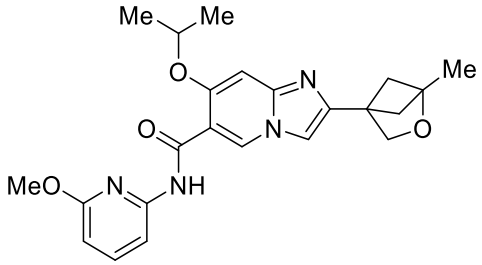
Parte B. Una mezcla de ácido 2-(difluorometil)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Parte A; 120 mg, 0,468 mmol), 6-(difluorometil)piridina-2-amina (67,5 mg, 0,468 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (239 mg, 0,937 mmol), TEA (142 mg, 1,41 mmol) y MeCN (10 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío, se diluyó con H_2O y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18 100*19 mm 5 µm; NH_4OH-MeOH/NH_3;% orgánico: 50-100) para obtener 2-(difluorometil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (8,4 mg 4,7%).: LCMS = m/z = 383 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,63 (t, 3H), 4,27- 4,47 (m, 2H), 6,44-7,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 96: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78, 85 mg, 0,269 mmol), 6-(difluorometil)piridin-2-amina (38,7 mg, 0,269 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (137,3 mg, 0,538 mmol) y TEA (81,57 mg, 0,806 mmol) yn MeCN (2 mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (2 mL) y se lavó ($NaHCO_3$, 5 mL). Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío y se purificaron mediante HPLC (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH al 0,1%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (45,1 mg, 38% de rendimiento). LCMS *m/z* = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,16-1,58 (m, 9H), 1,75 (dd, 2H), 1,99 (dd, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,82-5,04 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

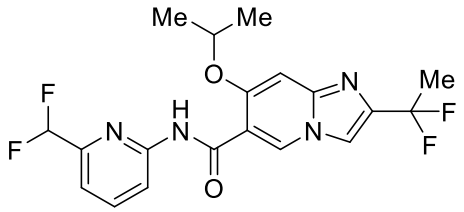
Ejemplo 97: 7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78, 85 mg, 0,269 mmol), 6-metoxipiridin-2-amina (33,4 mg, 0,269 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (137,3 mg, 0,538 mmol) y TEA (81,6 mg, 0,806 mmol) en MeCN (2 mL) se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (5 mL) y se lavó ($NaHCO_3$, 3 mL). Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío y se purificaron mediante HPLC (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH 0,1%) para obtener 7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (37 mg, 31% de rendimiento). LCMS *m/z* = 423 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (s, 3H), 1,49 (d, 6H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,93-5,06 (m, 1H), 6,60 (d, 1H),

7,19 (s, 1H), 7,58-7,88 (m, 3H), 9,17 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

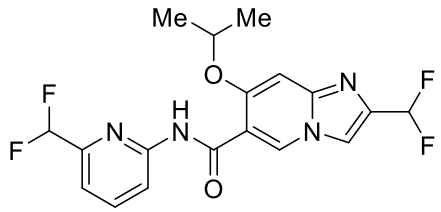
Ejemplo 98: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

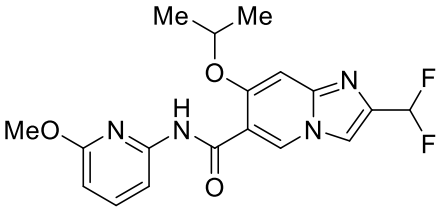
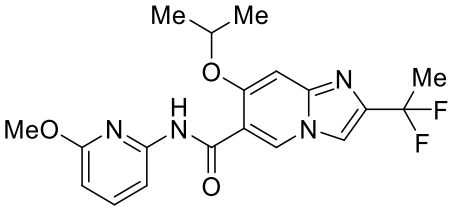


Una mezcla de ácido 2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 77, 350 mg, 1,23 mmol), 6-(difluorometil)piridin-2-amina (177 mg, 1,23 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (628 mg, 2,46 mmol) y TEA (373 mg, 3,69 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (4x25 mL). Los extractos combinados se lavaron (H_2O, 50 mL y salmuera, 50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH 0,1%) para obtener 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (77 mg, 15%). LCMS *m/z* = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (d, 6H), 2,01 (t, 3H), 4,92-4,95 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (br, s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

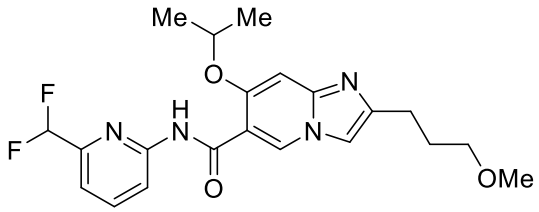
Ejemplos 99-101

Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a la que se describe para el Ejemplo 98 mediante el uso del ácido carboxílico y la amina adecuados tal como se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Ácido/Amina	Datos QC/Rendimiento
99	2-(difluorometil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Ácido: ácido 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-	XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH al 0,1%. Sólido blanco (29 mg, 6%). LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (d, 6H), 4,87-4,98 (m, 1H), 6,69-7,32 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

	carboxílico (Preparación 76) Amins: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	
100	2-(difluorometil)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Ácido: ácido 2-(difluorometil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 76) Amins: 6-metoxipiridin-2-amina	XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH al 0,1%. Sólido blanco (44 mg, 11%). LCMS m/z = 377 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,49 (d, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,86-5,15 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,92-7,26 (m, 2H), 7,71-7,90 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).
101	2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Ácido: ácido 2-(1,1-difluoroetil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 77) Amina: 6-metoxipiridin-2-amina	XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH al 0,1%. Sólido blanco (61 mg, 13%). LCMS m/z = 391 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,49 (d, 6H), 2,02 (t, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,87-5,13 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,65-7,90 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 102: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

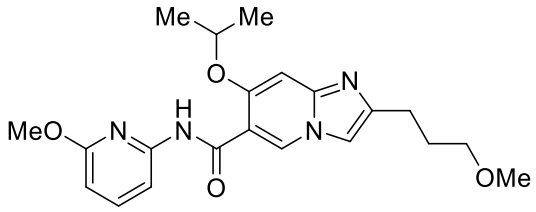


Parte A. Una solución de NaOH (12,7 mg, 0,309 mmol) en H_2O (2 mL) se agregó a 7-isopropoxi-2-(3-

metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 61, 73 mg, 0,237 mmol), MeOH (3 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. Se agregó HCl (10 M, 0,31 mL, 0,31 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad y se usó en la Parte B sin ninguna purificación.

Parte B. Se agregó 6-(difluorometil)piridin-2-amina (17,3 mg, 0,12 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (61,2 mg, 0,239 mmol) y TEA (36,4 mg, 0,359 mmol) al residuo de la Parte A en MeCN (2 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla enfriada se evaporó hasta sequedad, se disolvió en EtOAc (5 mL), se lavó ($NaHCO_3$ acuoso, 3 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (XBridge C18 100x19 mm, 5 µm, gradiente 0-100% MeOH con H_2O y modificador de NH_4OH al 0,1%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (15 mg, 30% de rendimiento). LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (d, 6H), 1,73-2,00 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,91-5,01 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 103: 7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

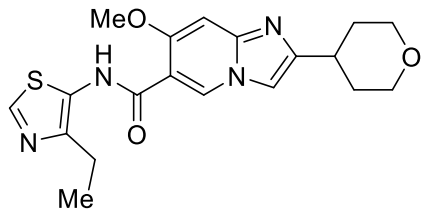
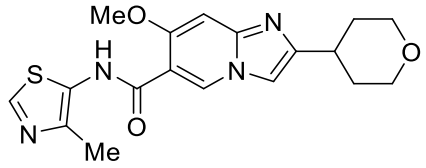
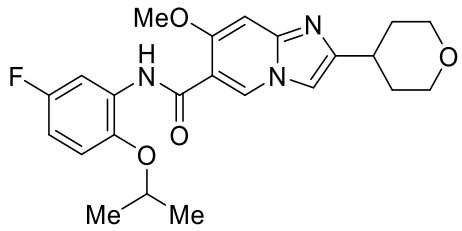
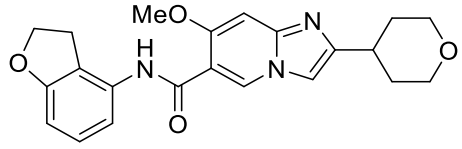


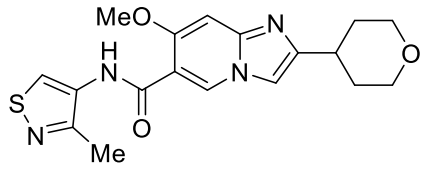
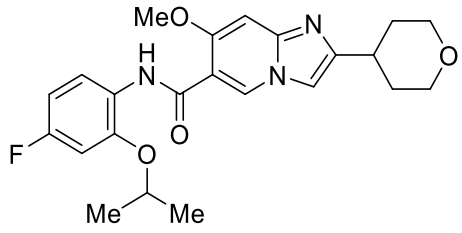
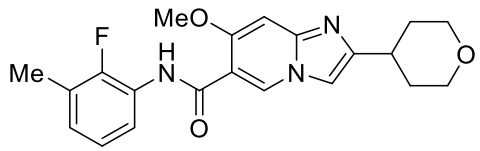
7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 107 mediante el uso de 7-isopropoxi-2-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 61) y 6-metoxipiridin-2-amina. LCMS *m/z* = 399 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,49 (d, 6H), 1,79-2,00 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,87-5,09 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,50-7,92 (m, 3H), 9,16 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

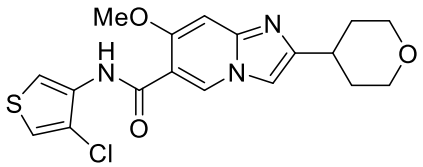
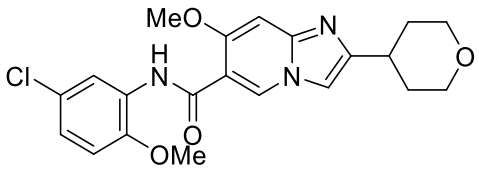
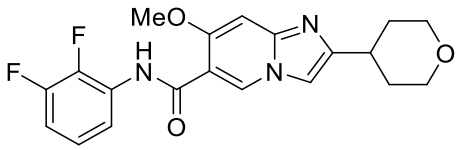
Ejemplos 104-116

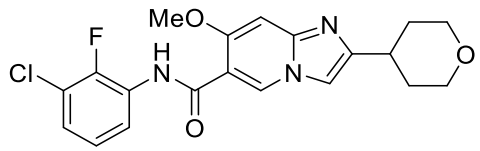
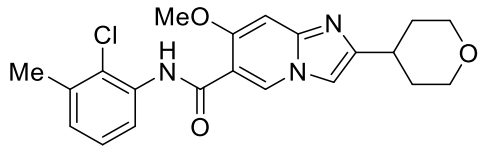
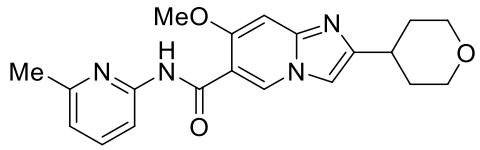
Los compuestos del título se prepararon en forma paralela mediante el uso del siguiente protocolo llevado a cabo en una escala de 100 mg (producto). Se agregó la amina adecuada (1,0 equiv.) y DIPEA (2,5 equiv. + 1,0 equiv. por cada equiv. ácido para las sales de amina) a una mezcla de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 75) (1,0 eq) en MeCN anhidro (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min seguida por la adición del reactivo de Mukaiyama (1,0 eq) y la reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (1,0 mL) y se agitó hasta que se observó una solución transparente, se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18 19 x 100 mm 5 µm; mezcla de gradiente H_2O-MeOH

o H_2O-MeCN como una fase móvil tal como se indica en la siguiente tabla).

Ejemplo	Estructura/Nombre/HPLC	Amina/Rendimiento/Datos
104	 N-(4-etiltiazol-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-80	4-etiltiazol-5-amina Rendimiento: 12,7 mg LCMS m/z = 387 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,37 (t, 3H), 2,91-3,08 (m, 1H), 1,82 (qd, 2H), 2,03 (d, 2H), 2,81 (q, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).
105	 7-metoxi-N-(4-metiltiazol-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-80L	4-metiltiazol-5-amina Rendimiento: 42,8 mg LCMS m/z = 373 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,70-1,77 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).
106	 N-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-100	5-fluoro-2-isopropoxianilina Rendimiento: 9,0 mg LCMS m/z = 428 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (d, 6H), 1,74 (qd, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,68 (hept, 1H), 6,74 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).
107		2,3-dihidrobenzofuran-4-amina Rendimiento: 71,9 mg LCMS m/z = 394 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz,

	N-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-90	DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,80 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,60 (t, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).
108	 7-metoxi-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-80	3-metilisotiazol-4-amina Rendimiento: 15,9 mg LCMS m/z = 373 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,63-1,71 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).
109	 N-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-100	4-fluoro-2-isopropoxianilina Rendimiento: 21,8 mg LCMS m/z = 428 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,45 (d, 6H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,75 (hept, 1H), 6,60-6,69 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,48-8,56 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).
110	 N-(2-fluoro-3-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente:	2-Fluoro-3-metilanilina Rendimiento: 35,6 mg LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 6,93

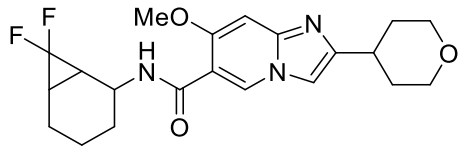
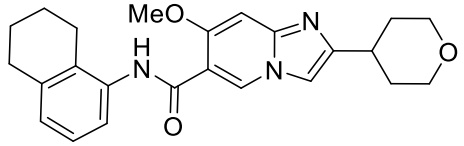
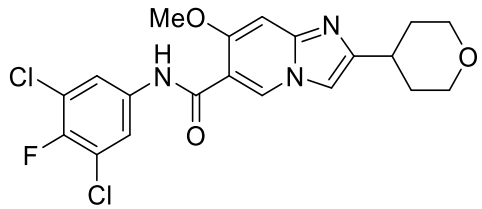
	H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 55-95	(t, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,10-10,15 (m, 1H).
111	 N-(4-clorotiofen-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	4-clorotiofen-3-amina Rendimiento: 2,4 mg LCMS m/z = 392 $[M+H]^+$
112	 N-(5-cloro-2-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-100	5-cloro-2-metoxianilina Rendimiento: 14,2 mg LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,51-8,56 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).
113	 N-(2,3-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 65-90	2,3-difluoroanilina Rendimiento: 13,9 mg LCMS m/z = 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

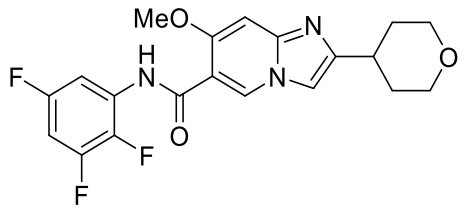
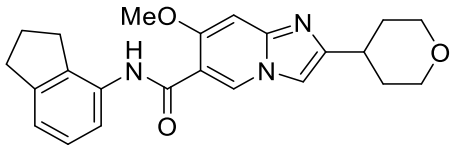
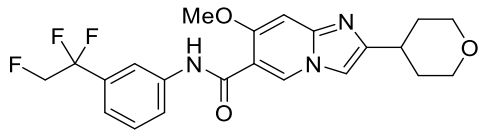
114	 N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-100	3-cloro-2-fluoroanilina Rendimiento: 65,1 mg LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,61-1,73 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,03-8,11 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).
115	 N-(2-cloro-3-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-100	2-cloro-3-metilanilina Rendimiento: 10,8 mg LCMS m/z = 400 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,74 (qd, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).
116	 7-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	6-metilanilina Rendimiento: 19 mg; 19% LCMS m/z = 367 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,81 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

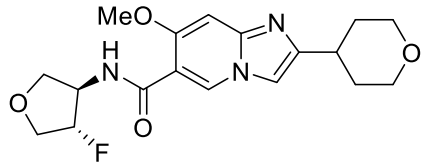
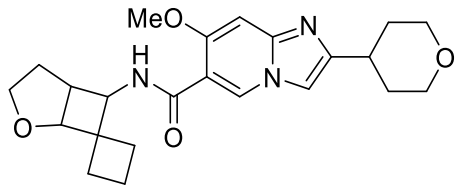
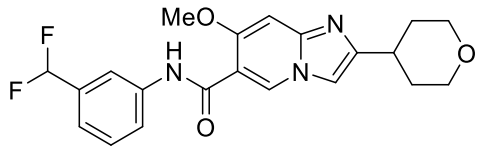
Ejemplos 117-203

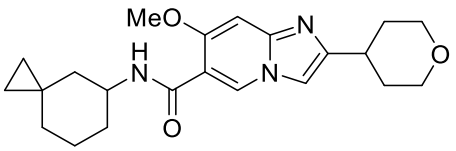
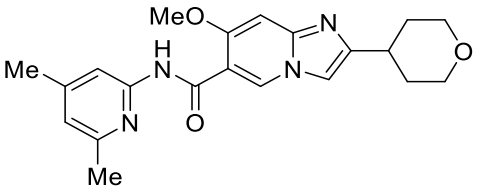
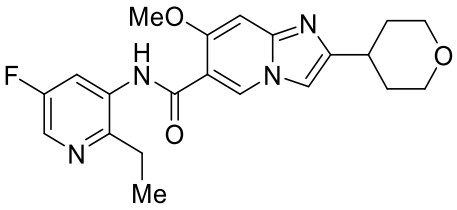
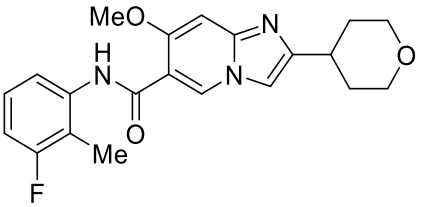
Los compuestos del título se prepararon en forma paralela mediante el uso del siguiente protocolo llevado a cabo en una escala de 100 mg (producto). Se agregó la amina adecuada (1,0 equiv.) a una mezcla de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación

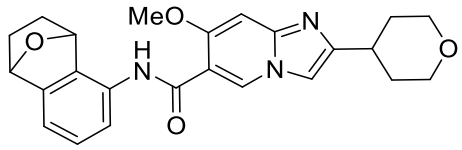
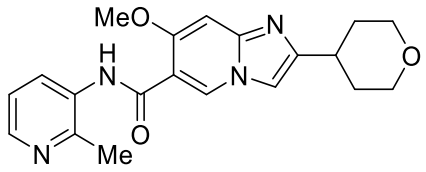
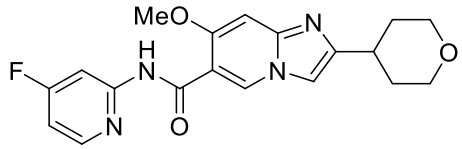
75, 1,0 equiv.), EDC (1 equiv.) y HOAt (1 equiv.) en DMSO (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min seguido por la adición de TEA (1,1 equiv. + 1 equiv. por cada equivalente ácido para las sales de amina). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Después de que se consumieron todos los materiales de partida, tal como se muestra mediante LCMS, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18 19 x 100 mm 5 µm; mezcla de gradiente H_2O-MeOH o H_2O-MeCN como una fase móvil tal como se indica en la siguiente table) para obtener los compuestos del título.

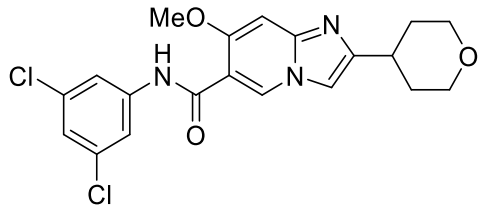
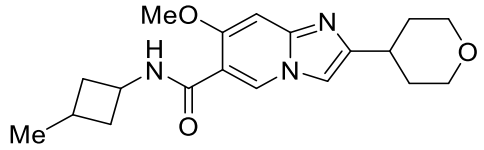
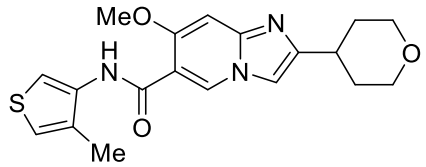
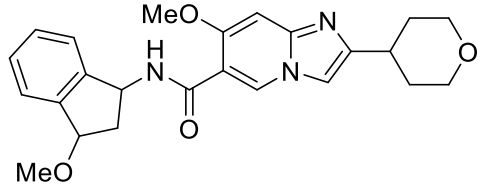
Ejemplo	Estructura/Nombre/HPLC	Amina/Rendimiento/Datos
117	 N-(7,7-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH/ Gradiente (% orgánico): 30-80	7,7-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-2-amina Rendimiento: 7,7 mg, 7% LCMS *m/z* = 406 $[M+H]^+$
118	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-amina Rendimiento: 7,6 mg, 8% LCMS *m/z* = 406 $[M+H]^+$
119	 N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH	3,5-dicloro-4-metilanilina Rendimiento: 36 mg, 34% LCMS *m/z* = 438 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,66–1,77 (m, 2H), 1,89–1,97 (m, 2H), 2,83–2,91 (m, 1H), 3,42–3,52 (m, 2H), 3,90–3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,89 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

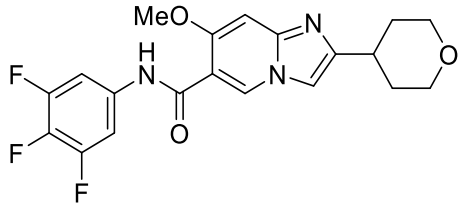
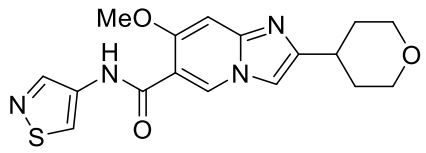
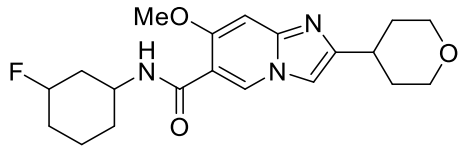
	Gradiente (% orgánico): 50-100	
120	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(2,3,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	2,3,5-trifluorolanilina Rendimiento: 5,5 mg, 5% LCMS *m/z* = 406 $[M+H]^+$
121	 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida,Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2,3-dihidro-1H-inden-4-amina Rendimiento: 23 mg, 23% LCMS *m/z* = 392 $[M+H]^+$
122	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(1,1,2-trifluoroetil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-(1,1,2-trifluoroetil)anilina Rendimiento: 19 mg, 19% LCMS *m/z* = 434 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,69–1,77 (m, 2H), 1,90–1,98 (m, 2H), 2,87–2,91 (m, 1H), 3,42–3,52 (m, 2H), 3,91–3,98 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,72 (t, 1H), 4,84 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

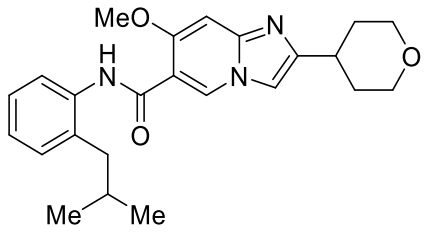
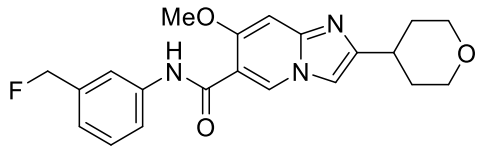
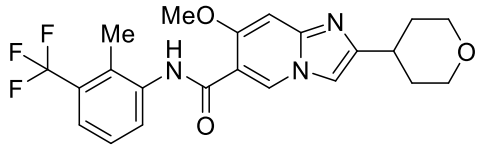
123	 rac-N-((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	rac-(3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-amina Rendimiento: 30%, 29% LCMS *m/z* = 364 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,66-1,78 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,97-4,06 (m, 4H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,59-4,74 (m, 1H), 5,15-5,31 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).
124	 7-metoxi-N-(4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutan]-7-amina Rendimiento: 35 mg, 33% LCMS *m/z* = 412 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,66-1,78 (m, 5H), 1,78-1,88 (m, 3H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,05-2,21 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,19-3,24 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 3H), 4,03-4,27 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,83-8,04 (m, 1H), 8,89-9,00 (m, 1H).
125	 N-(3-(difluorometil)fenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-difluorometilanilina Rendimiento: 6,3 mg, 6,3% LCMS *m/z* = 402 $[M+H]^+$

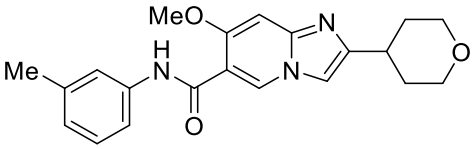
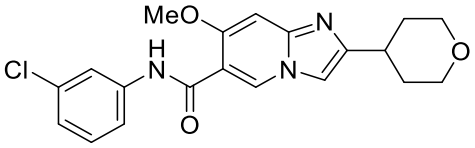
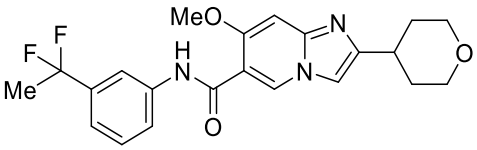
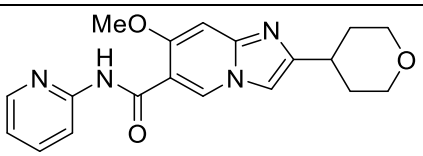
126	 7-metoxi-N-(espiro[2.5]octan-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	espiro[2.5]octan-5-amina Rendimiento: 7,1 mg, 7% LCMS *m/z* = 384 $[M+H]^+$
127	 N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	4,6-dimetilpiridin-2-amina Rendimiento: 10,2 mg, 10% LCMS *m/z* = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,89 (tt, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).
128	 N-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	2-etil-5-fluoropiridin-3-amina Rendimiento: 10,6 mg, 11,7% LCMS *m/z* = 399 $[M+H]^+$
129	 N-(3-fluoro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-	3-Fluoro-2-metilanilina Rendimiento: 7,1 mg, 6,7% LCMS *m/z* = 384 $[M+H]^+$

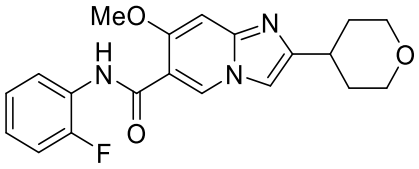
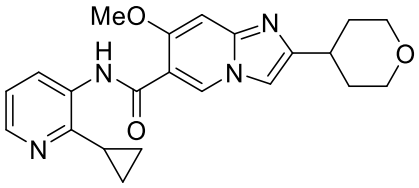
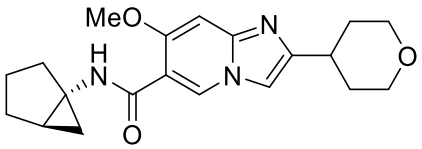
	(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	
130	 7-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftalen-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftalen-5-amina Rendimiento: 8,1 mg, 8,5% LCMS *m/z* = 420 $[M+H]^+$
131	 7-metoxi-N-(2-metilpiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	2-metilpiridin-3-amina Rendimiento: 36,4 mg, 33% LCMS *m/z* = 367 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,81-2,94 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).
132	 N-(4-fluoropiridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 45-70	4-fluoropiridin-2-amina Rendimiento: 8,3 mg, 8% LCMS *m/z* = 371 $[M+H]^+$

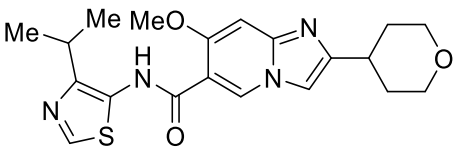
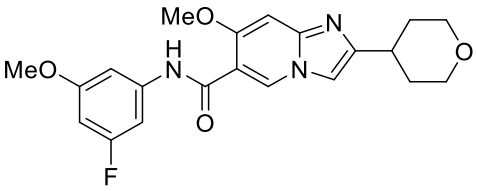
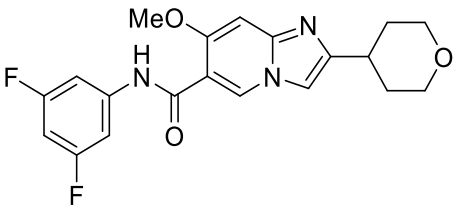
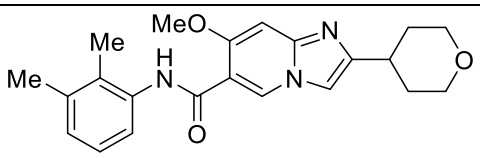
133	 N-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3,5-dicloroanilina Rendimiento: 18 mg, 18% LCMS *m/z* = 420 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,73 (qd, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,88 (tt, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).
134	 7-metoxi-N-(3-metilciclobutil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	3-metilciclobutilamina Rendimiento: 12,3 mg, 13% LCMS *m/z* = 344 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,10-1,24 (m, 3H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,14-2,43 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,19-4,59 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,89-8,03(m, 1H), 8,83-8,88 (m, 1H).
135	 7-metoxi-N-(4-metiltiofen-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	4-metiltiofen-3-amina Rendimiento: 6 mg, 6% LCMS *m/z* = 372 $[M+H]^+$
136		3-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina Rendimiento: 14,5 mg, 15% LCMS *m/z* = 422 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz,

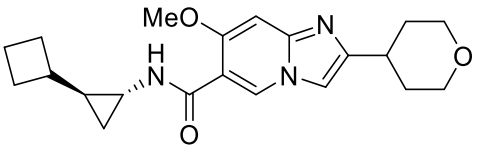
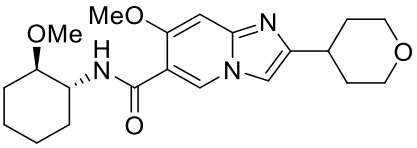
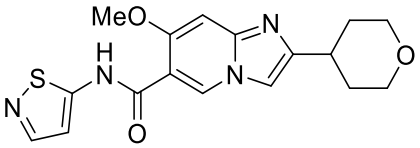
	7-metoxi-N-(3-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	$CDCl_3$) δ: 1,74-1,89 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 3H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,70-4,77 (m, 1H), 5,57-5,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).
137	 7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-N-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3,4,5-trifluoroanilina Rendimiento: 28,6 mg, 26% LCMS *m/z* = 406 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (qd, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).
138	 N-isotiazol-4-il-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	isotiazolamina Rendimiento: 36 mg, 35% LCMS *m/z* = 359 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,81 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,47 (td, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).
139	 N-(3-fluorociclohexil)-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH	3-fluorociclohexilamina Rendimiento: 29 mg, 28% LCMS *m/z* = 376 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,35-1,53 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 3H), 1,80-1,98 (m, 4H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,89-

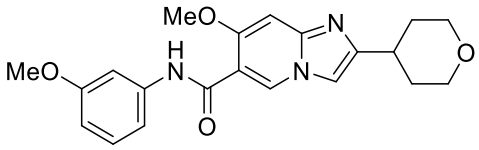
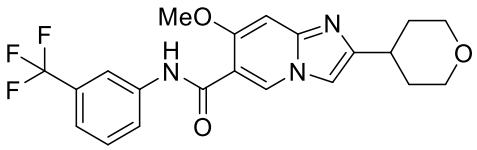
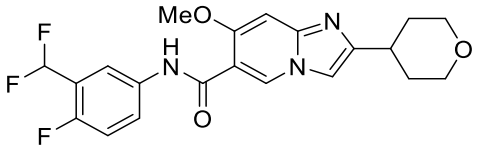
	Gradiente (% orgánico): 40-90	3,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,67-5,02 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,74-8,24 (m, 1H), 8,85-8,94 (m, 1H).
140	 N-(2-isobutilfenil)-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2-isobutilanilina Rendimiento: 15,5 mg, 15% LCMS *m/z* = 408 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (d, 6H), 1,76-1,95 (m, 3H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,51 (d, 2H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,99-4,16 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).
141	 N-[3-(fluorometil)fenil]-7-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-fluorometilanilina Rendimiento: 18,4 mg, 19% LCMS *m/z* = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,73 (qd, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,89 (tt, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,38 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).
142	 7-metoxi-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2-metil-3-trifluorometilanilina Rendimiento: 19,5 mg, 19% LCMS *m/z* = 434 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

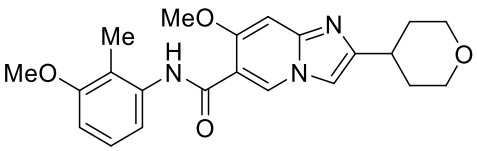
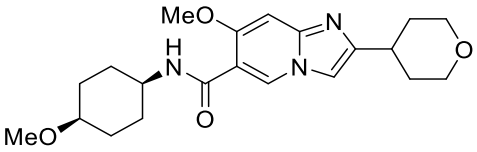
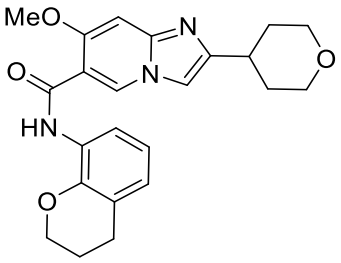
143	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(m-tolil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-metilanilina Rendimiento: 50 mg, 47% LCMS *m/z* = 366 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).
144	 N-(3-clorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-cloroanilina Rendimiento: 49 mg, 47% LCMS *m/z* = 386 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).
145	 N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-(1,1-difluoroetil)anilina Rendimiento: 7,8 mg, 8% LCMS *m/z* = 416 $[M+H]^+$
146	 7-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-	2-aminopiridina Rendimiento: 9,3 mg, 9,8% LCMS *m/z* = 353 $[M+H]^+$

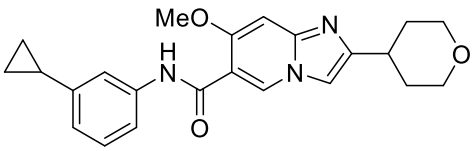
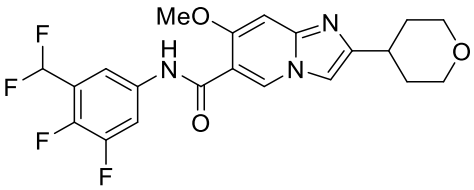
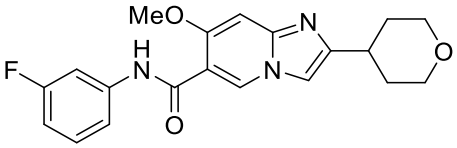
	MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	
147	 N-(2-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	2-fluoroanilina Rendimiento: 25,4 mg, 26,8% LCMS *m/z* = 370 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,84-2,95 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,09-4,14 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).
148	 N-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	2-ciclopropilpiridin-3-amina Rendimiento: 24 mg, 26% LCMS *m/z* = 393 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 0,97-1,04 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).
149	 rac-N-((1R,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-1-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	clorhidrato de rac-(1R,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-1-amina Rendimiento: 7,5 mg, 7% LCMS *m/z* = 356 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,73-0,79 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 1H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 4H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,86 (tt, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

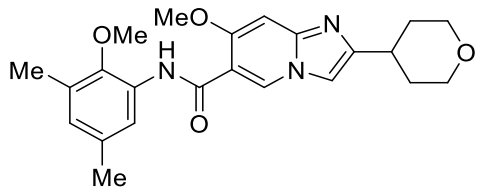
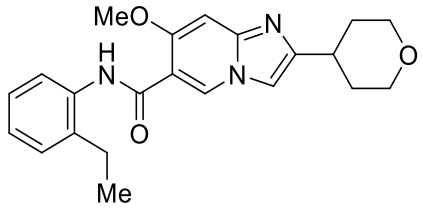
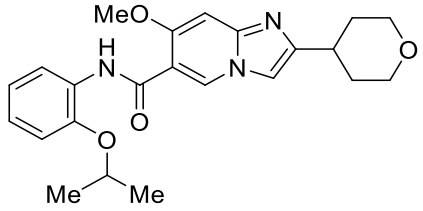
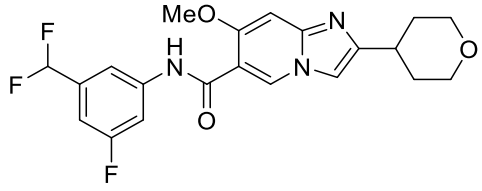
150	 N-(4-isopropiltiazol-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	4-isopropiltiazol-5-amina Rendimiento: 9,3 mg, 9% LCMS *m/z* = 401 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,33 (d, 6H), 1,74 (qd, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,15 (hept, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).
151	 N-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-fluoro-5-metoxianilina Rendimiento: 9,5 mg, 10% LCMS *m/z* = 400 $[M+H]^+$
152	 N-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3,5-difluoroanilina Rendimiento: 19,5 mg, 21% LCMS *m/z* = 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (qd, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,59-6,68 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).
153	 N-(2,3-dimetilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente:	2,3-dimetilanilina Rendimiento: 9,7 mg, 9% LCMS *m/z* = 380 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,89 (tt, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H),

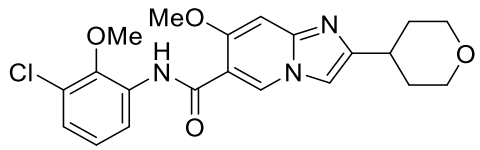
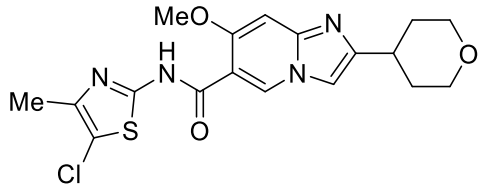
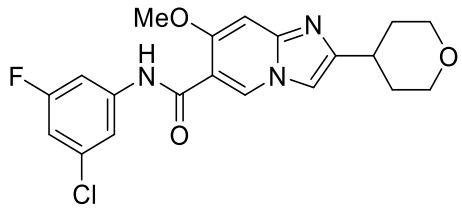
	H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3,91-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).
154	 rac-N-((1R,2S)-2-ciclobutilciclopropil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	rac-(1R,2S)-2-ciclobutilciclopropan-1-amina Rendimiento: 45,1 mg, 46% LCMS *m/z* = 370 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 0,56-0,65 (m, 1H), 0,65-0,74 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 6H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).
155	 Rac-7-metoxi-N-((1R,2R)-2-metoxiciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	rac-(1R,2R)-2-metoxiciclohexan-1-amina Rendimiento: 32,7 mg, 32% LCMS *m/z* = 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,21-1,46 (m, 4H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 3H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,46 (td, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).
156	 N-(isotiazol-5-il)-7-metoxi-2-	isotiazol-5-amina Rendimiento: 11,8 mg, 12,8% LCMS *m/z* = 359 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75-1,89 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 1H), 3,54

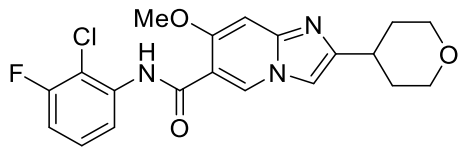
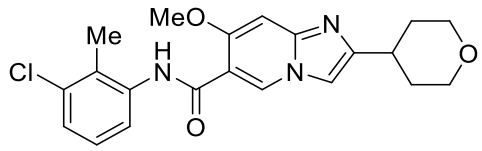
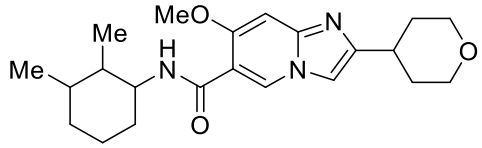
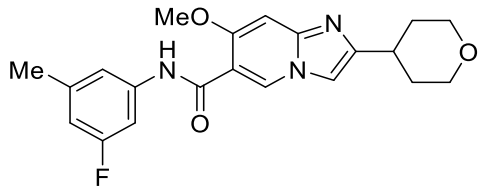
	(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	(td, 2H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,23-8,28 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).
157	 7-metoxi-N-(3-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	3-metoxianilina Rendimiento: 35,3 mg, 35% LCMS *m/z* = 382 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75-1,90 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,49-3,60 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02-4,06 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).
158	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-trifluorometilanilina Rendimiento: 32,9 mg, 31% LCMS *m/z* = 420 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,70-1,80 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).
159	 N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-difluorometil-4-fluoroanilina Rendimiento: 8,0 mg LCMS *m/z* = 420 $[M+H]^+$

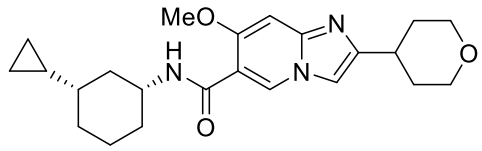
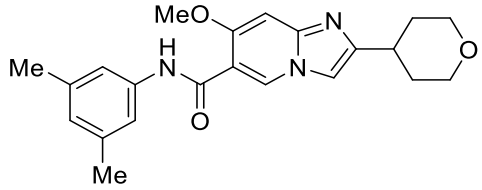
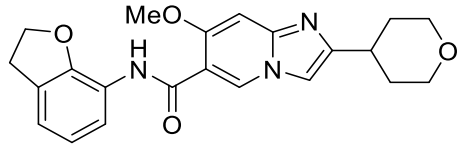
160	 7-metoxi-N-(3-metoxi-2-metilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	2-metil-3-metoxianilina Rendimiento: 5,5 mg, 5% LCMS *m/z* = 396 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).
161	 7-metoxi-N-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	(1s,4s)-4-metoxiciclohexan-1-amina Rendimiento: 9,6 mg LCMS *m/z* = 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,29-1,39 (m, 4H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 4H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).
162	 N-(croman-8-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	croman-8-amina Rendimiento: 32,8 mg, 32% LCMS *m/z* = 408 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 2H), 6,71-6,82 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).

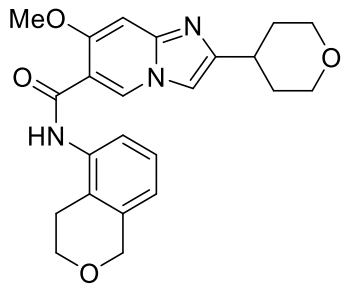
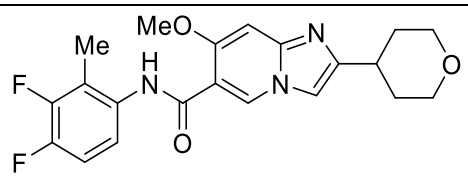
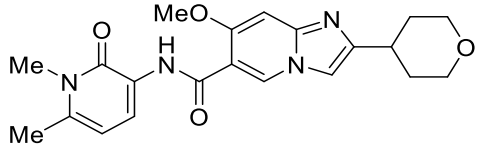
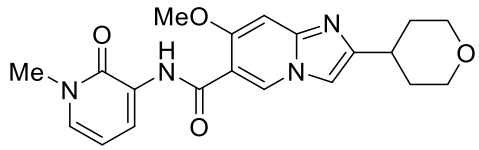
163	 N-(3-ciclopropilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-ciclopropilanilina Rendimiento: 18,1 mg, 17% LCMS *m/z* = 392 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67-0,75 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 1H), 3,55 (td, 2H), 4,02-4,06 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).
164	 N-(3-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-(difluorometil)-4,5-difluoroanilina Rendimiento: 20,7 mg, 21% LCMS *m/z* = 438 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,69-1,80 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,91-7,23 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,75-7,80 (8,89 (s, 1H), m, 1H), 8,06-8,11 (m, 1H), 10,21 (s, 1H).
165	 N-(3-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-fluoroanilina Rendimiento: 32 mg LCMS *m/z* = 370 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

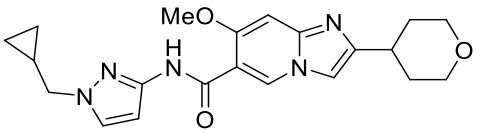
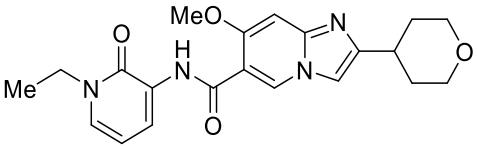
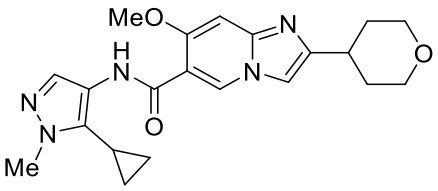
166	 7-metoxi-N-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2-metoxi-3,5-dimetilanilina Rendimiento: 7,5 mg, 7% LCMS *m/z* = 410 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,74 (qd, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,47 (td, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).
167	 N-(2-etilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2-etilanilina Rendimiento: 14,8 mg, 15% LCMS *m/z* = 380 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,28 (t, 3H), 1,83 (qd, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).
168	 N-(2-isopropoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2-isopropoxianilina Rendimiento: 6,0 mg, 6% LCMS *m/z* = 410 $[M+H]^+$
169		clorhidrato de 3-(difluorometil)-5-fluoroanilina Rendimiento: 16,2 mg, 17% LCMS *m/z* = 420 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz,

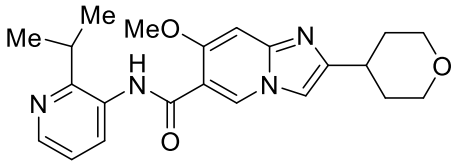
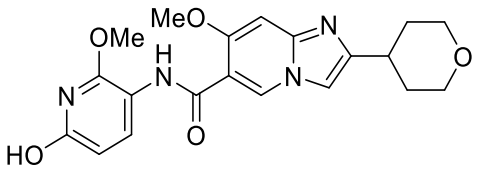
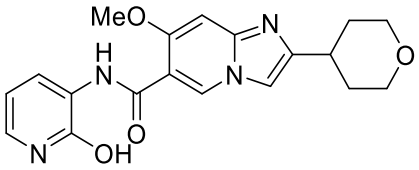
	N-(3-(difluorometil)-5-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,71-7,04 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).
170	 N-(3-cloro-2-metoxifenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	3-cloro-2-metoxianilina Rendimiento: 13,3 mg, 12% LCMS *m/z* = 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,82 (qd, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,43-8,50 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).
171	 N-(5-cloro-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 60-95	5-cloro-4-metiltiazol-2-amina Rendimiento: 16,5 mg, 16% LCMS *m/z* = 407 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,88 (tt, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,41 (s, 1H).
172	 N-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-cloro-5-fluoroanilina Rendimiento: 14,1 mg, 16% LCMS *m/z* = 404 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 +CCl_4) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

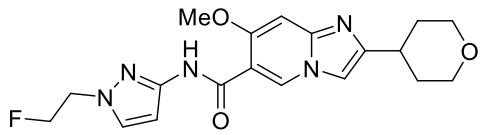
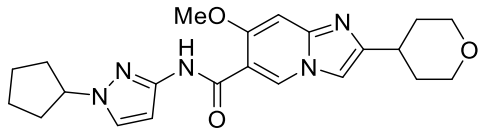
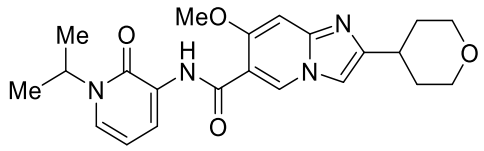
173	 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 45-70	2-cloro-3-fluoroanilina Rendimiento: 9,4 mg, 9% LCMS *m/z* = 404 $[M+H]^+$
174	 N-(3-cloro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3-cloro-3-metilanilina Rendimiento: 8,4 mg, 8% LCMS *m/z* = 400 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-1,80 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,89 (tt, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).
175	 N-(2,3-dimetilciclohexil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2,3-dimetilciclohexilamina Rendimiento: 8,8 mg, 9% LCMS *m/z* = 386 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 0,89-1,01 (m, 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,19-1,27 (m, 1H), 1,32-1,57 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 4H), 1,88-1,96 (m, 3H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,91-3,50 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,54-7,80 (m, 1H), 8,84-8,92 (m, 1H).
176		3-Fluoro-5-metilanilina Rendimiento: 29,6 mg, 32% LCMS *m/z* = 384 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (qd, 2H),

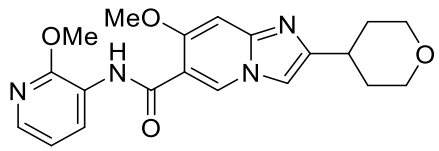
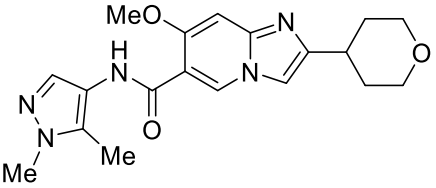
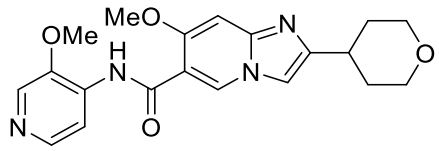
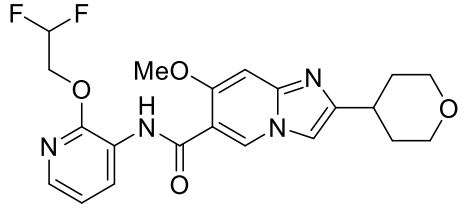
	N-(3-fluoro-5-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	1,93 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,80-2,96 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).
177	 Rac-N-((1R,3S)-3-ciclopropilciclohexil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	clorhidrato de rel-(1R,3S)-3-ciclopropilciclohexan-1-amina Rendimiento: 5,6 mg, 6% LCMS *m/z* = 398 $[M+H]^+$
178	 N-(3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	3,5-dimetilanilina Rendimiento: 45,7 mg, 41% LCMS *m/z* = 380 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,69-1,80 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,06 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).
179	 N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 50-100	2,3-dihidrobenzofuran-7-amina Rendimiento: 27,4 mg, 28% LCMS *m/z* = 394 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,70-1,77 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,69 (t, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

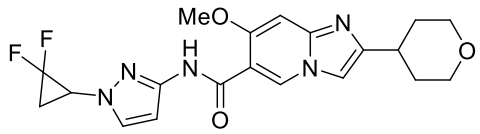
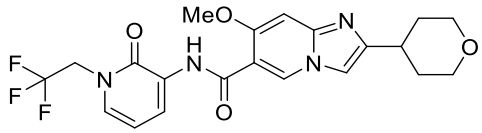
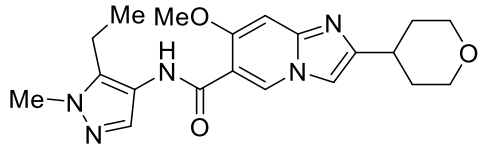
180	 N-(isocroman-5-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	clorhidrato de isocroman-5-amina Rendimiento: 6,8 mg LCMS *m/z* = 408 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,73 (qd, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).
181	 N-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	3,4-difluoro-2-metilanilina Rendimiento: 5,7 mg, 5% LCMS *m/z* = 402 $[M+H]^+$
182	 N-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	3-amino-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona Rendimiento: 94,4 mg; 94% LCMS *m/z* = 397 $[M+H]$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 6,11 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).
183		1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-amina Rendimiento: 75,2 mg; 75% LCMS *m/z* = 383 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz,

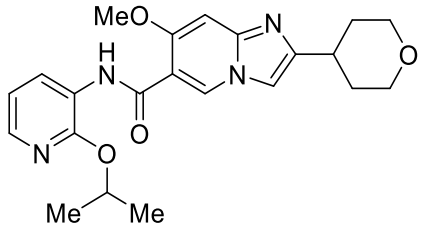
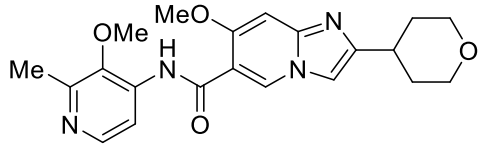
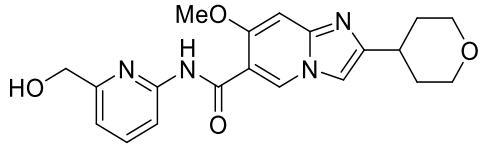
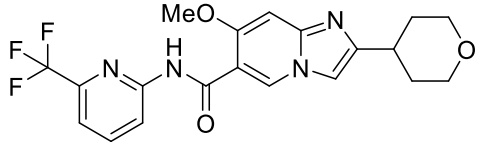
	7-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	DMSO-d_6) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 6,22 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).
184	 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 8,4 mg; 8,4% LCMS *m/z* = 396 $[M+H]^+$
185	 N-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-amina Rendimiento: 48 mg; 48% LCMS *m/z* = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,30-1,38 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).
186	 N-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-	5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-amina Rendimiento: 46 mg; 46% LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,71-0,78 (m, 2H), 1,04-1,13 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,42-

	il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	3,52 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).
187	 N-(2-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	2-isopropilpiridin-3-amina Rendimiento: 38 mg; 38% LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,31 (d, 6H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,84-2,95 (m, 1H), 3,28 (hept, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,27-8,33 (m, 2H), 9,12 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).
188	 N-(6-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	6-hidroxi-2-metoxipiridin-3-amina Rendimiento: 9,5 mg; 9,5% LCMS m/z = 399 $[M+H]^+$
189	 N-(2-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	2-hidroxipiridin-3-amina Rendimiento: 79 mg; 79% LCMS m/z = 369 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,69-1,81 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 6,19 (t, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 11,91 (s, 1H).

190	 N-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 14 mg; 14% LCMS m/z = 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,90 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,96 (tt, 1H), 3,49-3,59 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 5H), 4,27 (t, 1H), 4,34 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,78 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).
191	 N-(1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	1-ciclopentil-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 53 mg; 53% LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,80 (m, 4H), 1,82-1,93 (m, 3H), 1,93-2,03 (m, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,56-4,58 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).
192	 N-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-amina Rendimiento: 25 mg; 25% LCMS m/z = 411 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,40 (d, 6H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 5,20 (hept, 1H), 6,29 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

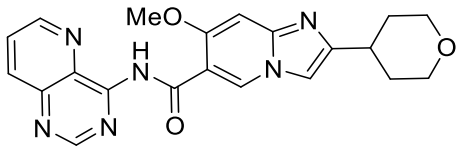
193	 7-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	2-metoxipiridina-3-amina Rendimiento: 56 mg; 56% LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,66-1,81 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 6,94 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).
194	 N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 20-70	1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina Rendimiento: 48 mg; 48% LCMS m/z = 370 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,27-9,31 (m, 1H).
195	 7-metoxi-N-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	3-metoxipiridina-4-amina Rendimiento: 6,8 mg; 6,8% LCMS m/z = 383, $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,77 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).
196		2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-amina Rendimiento: 60 mg; 60% LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,70-1,80 (m, 2H), 1,90-

	N-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	1,98 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,62-4,75 (m, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).
197	 N-(1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 54 mg; 54% LCMS m/z = 418 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,79 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).
198	 7-metoxi-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 0-100	3-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona Rendimiento: 75 mg; 54% LCMS m/z = 451 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,66-1,80 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,91 (q, 2H), 6,32 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).
199	 N-(5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-	5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-amina Rendimiento: 50 mg; 50% LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + CCl_4) δ: 1,21 (t, 3H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,70 (q, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90-3,98

	carboxamida Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 20-70	(m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).
200	 N-(2-isopropoxipiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 40-90	2-isopropoxipiridin-3-amina Rendimiento: 5 mg; 5% LCMS m/z = 411 $[M+H]^+$
201	 7-metoxi-N-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	3-metoxi-2-metilpiridin-4-amina Rendimiento: 6 mg; 6% LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$
202	 N-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, Solvente: H_2O-MeOH Gradiente (% orgánico): 30-80	6-(hidroximetil)piridin-2-amina Rendimiento: 5,4 mg; 5,4% LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$
203	 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-	6-(trifluorometil)piridin-2-amina LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$

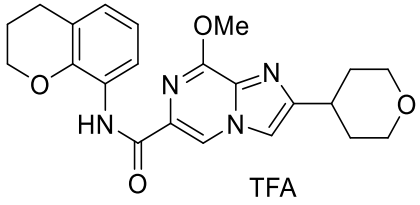
	N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	

Ejemplo 204: 7-metoxi-N-(pyrido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



A una mezcla de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 75, 68,3 mg, 0,25 mmol) y N-metil-imidazol (60,9 mg, 0,74 mmol) en MeCN (2 mL,) en un vial de 8 mL se le agregó MsCl (28,3 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 50 °C. A la mezcla resultante se le agregó pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (36,1 mg, 0,25 mmol) y el vial se selló y se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 mL) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC (columna Waters SunFire C18 19*100 5 µm; H_2O-MeCN;% orgánico 30-80) para obtener 7-metoxi-N-(pyrido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (4 mg, 4%). LCMS m/z = 405 $[M+H]^+$;

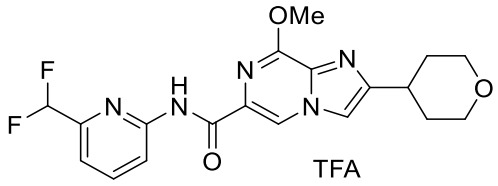
Ejemplo 205: trifluoroacetato de N-croman-8-il-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



A una mezcla de ácido 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 74A y B, 82 mg, 0,296 mmol) , croman-8-amina (88,4 mg, 0,592 mmol) y DIPEA (191 mg, 1,48 mmol) en EtOAc (4 mL) en un vial de 2 tambores se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc)® (529 µL, 0,888 mmol, 50% de pureza) a ta. El vial se tapó y se agitó a 22 °C durante la noche. La reacción enfriada se dividió entre EtOAc y H_2O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 10-70) para obtener trifluoroacetato de N-croman-8-il-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida como un sólido blanco (7,8 mg, 6,5%). LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,79-1,97 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 5H), 2,86 (t, 3H), 3,02-3,32 (m, 11H), 3,62 (td, 2H), 4,09-4,19 (m,

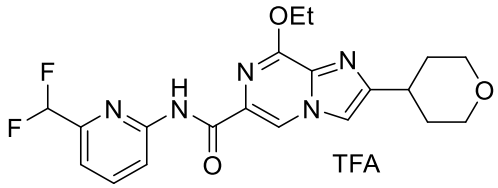
2H), 4,24-4,32 (m, 3H), 4,32-4,39 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,30-8,39 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Ejemplos 206 y 207: trifluoroacetato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y

trifluoroacetato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-etoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



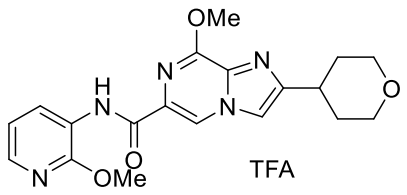
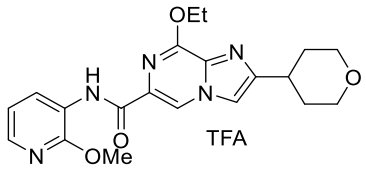
Parte A. A una mezcla de ácido 8-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico y ácido 8-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 74A y 74B, 68,4 mg, 0,247 mmol), 6-(difluorometil)piridin-2-amina (53 mg, 0,370 mmol) en piridina (2 mL) en un vial de 2 tambores, se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc)® (785 mg, 1,23 mmol, 50% de pureza) a ta. El vial se tapó y se agitó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante la noche. La mezcla enfriada se dividió entre EtOAc y H_2O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico): 10-70) para obtener el compuesto del título (Ejemplo 206, trifluoroacetato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida) como un sólido blanco (15 mg, 15% de rendimiento) y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida que se usó en la Parte B a continuación. LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,83-1,97 (m, 2H), 2,12 (br dd, 2H), 3,29 (tt, 1H), 3,65 (td, 2H), 4,09-4,22 (m, 2H), 4,30-4,43 (m, 3H), 6,48-6,76 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,92-8,03 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,73-8,84 (m, 1H), 9,96 (s, 1H).

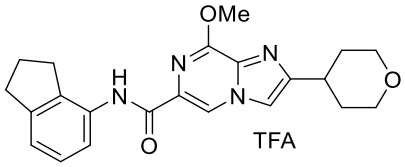
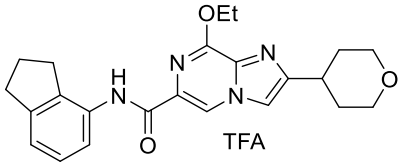
Parte B. Una mezcla de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (23,8 mg, 0,061 mmol), K_2CO_3 (42,24 mg, 0,305 mmol) y EtI (9,53 mg, 0,061 mmol) en DMF (2 mL) en un vial se tapó y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se

purificó mediante HPLC preparativa dirigida a la masa (columna SunFire C18, velocidad de flujo de 60 mL/min, MeCN/H_2O/TFA al 0,1%; Gradiente (% orgánico) 10-70) para obtener trifluoroacetato de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-8-etoxi-2-tetrahidropiran-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Ejemplo 207, 3,4 mg, 10,5% de rendimiento). LCMS m/z = 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,59-1,70 (m, 3H), 1,86 (br d, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 3,26 (br d, 1 H), 3,57-3,68 (m, 2H), 4,13 (br d, 2H), 4,74-4,87 (m, 2H), 6,44-6,79 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,50-8,59 (m, 1H), 8,69-8,77 (m, 1H).

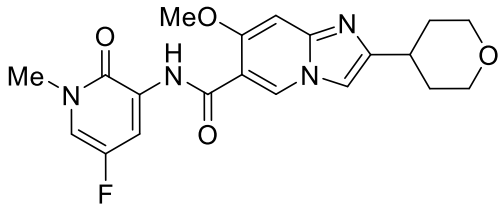
Ejemplos 208-211

Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a la que se describe para los Ejemplos 206 y 207 mediante el uso de la amina adecuada tal como se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/Estructura	Amina/Rendimiento/Datos
208 (Parte A) 209 (Parte B)	Parte A: trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-metoxi-3-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Parte B: trifluoroacetato de 8-etoxi-N-(2-metoxi-3-piridil)-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida 	Amina: 2-metoxipiridin-3-amina Parte A. Sólido blanco (16,2 mg, 16%) LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,81-1,97 (m, 2H), 2,12 (br dd, 2H), 3,28 (tt, 1H), 3,65 (td, 2H), 4,10-4,21 (m, 5H), 4,28-4,40 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,68-8,78 (m, 1H), 8,82 (dd, 1H), 9,59 (br s, 3H), 10,09 (s, 1H). Parte B. Rendimiento: 1,2 mg, 1,5% LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$
210 211 (Parte B)	Parte A: trifluoroacetato de N-indan-4-il-8-metoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.	Amina: 2,3-dihidro-1H-inden-4-amina. Parte A. Sólido blanco (9,9 mg, 8,7%) LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,88 (qd, 2H), 2,10 (br dd, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,94-3,08 (m,

	 Parte B: trifluoroacetato de N-indan-4-il-8-etoxi-2-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida 	4H), 3,23 (tt, 1H), 3,62 (td, 2H), 4,14 (dd, 2H), 4,26-4,35 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 1H), 7,59-7,72 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,75-8,83 (m, 1H), 9,51 (s, 1H). Parte B Rendimiento: 2,9 mg, 4% LCMS m/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62 (t, 3H), 1,81-1,95 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 4H), 3,21-3,33 (m, 1H), 3,63 (td, 2H), 4,14 (dd, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,12 (d, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,12 (d, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,46 (s, 1H).

Ejemplo 212: trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

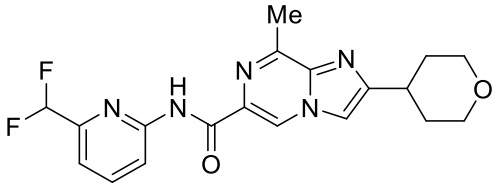
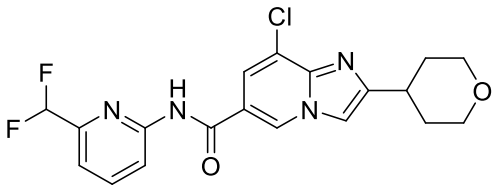


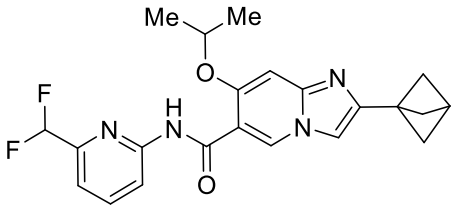
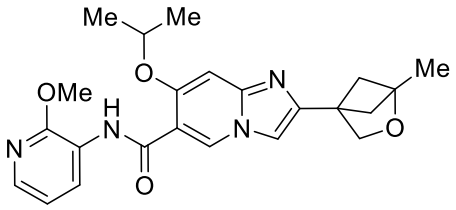
TFA

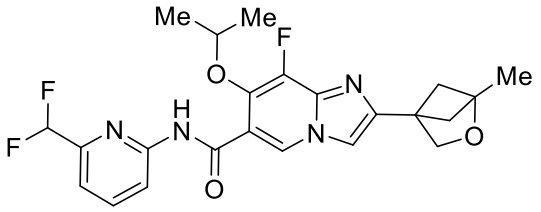
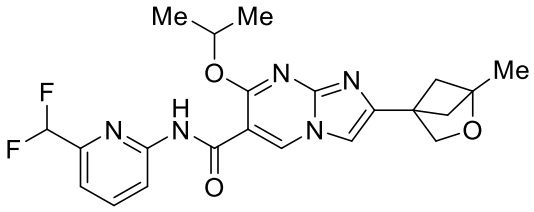
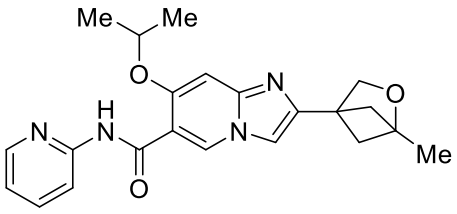
A una mezcla de ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 75, 150 mg, 0,543 mmol), 3-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Preparación 139, 84,9 mg, 0,597 mmol) en piridina (2 mL) en un vial de 2 tambores se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc)® (1,73 g, 2,71 mmol, 50% de pureza) a ta. El vial se tapó y se agitó a 22 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y H_2O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO4), y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida a la masa (Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; 10%-70% MeCN/H_2O + TFA al 0,1%) para obtener trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (9,1 mg, 4,2%). LCMS *m/z* 401 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,69-1,81 (m, 2H), 1,94 (br d, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,97 (br dd, 2H), 4,21 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

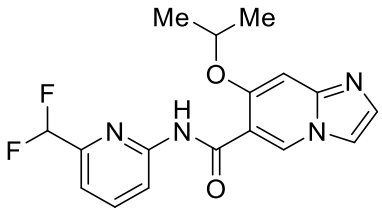
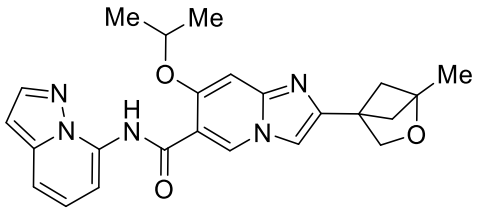
Ejemplos 213-228.

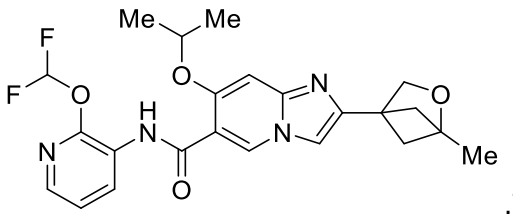
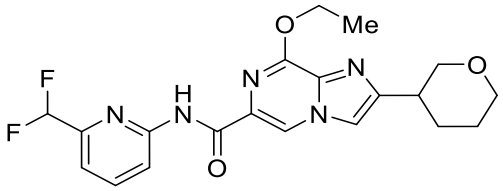
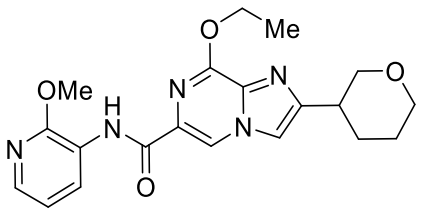
Los compuestos del título se prepararon de forma análoga al método descrito para el Ejemplo 212 mediante el uso del ácido carboxílico adecuado y la amina adecuada tal como se muestra en la siguiente tabla:

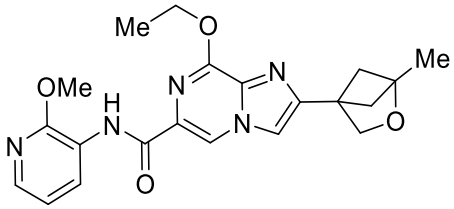
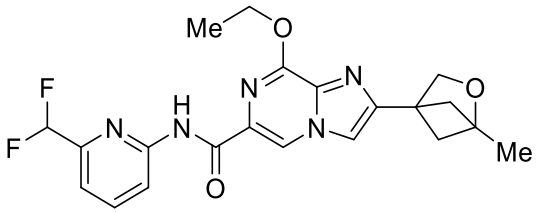
Ejemplo	Nombre/Estructura/Reactivos/Condiciones de HPLC	Rendimiento/Datos
213	trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 129) Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Waters SunFire Prep C18 5 µm OBD 19x100 mm; MeCN/H_2O+TFA al 0,1%: gradiente (% orgánico) 5-95	3,4 mg, 2,5% LCMS m/z = 388 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,68-1,80 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (tt, 1H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,96 (dt, 2H), 6,85-7,19 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).
214	trifluoroacetato de 8-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 8-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 130), Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Waters SunFire Prep C18 5 µm OBD 19x100 mm; MeCN/H_2O+TFA al 0,1%: gradiente (%	88,7 mg, 68% LCMS m/z = 407 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,67-1,80 (m, 2H), 1,96 (br dd, 2H), 3,03 (tt, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,95 (br dd, 2H), 6,83-7,07 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,07 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,32 (d, 1H), 11,26 (s, 1H).

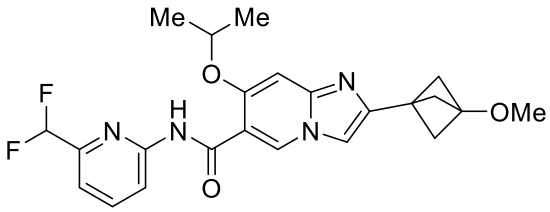
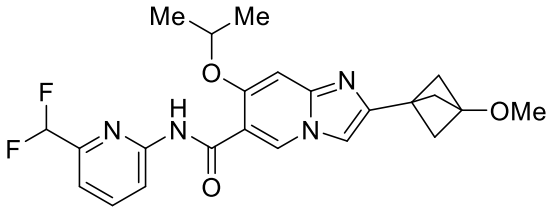
	orgánico) 5-95	
215	trifluoroacetato de 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO2H: ácido 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 125), Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Sunfire Prep C18 5µm 30x50 mm; 10%-70% MeCN/H_2O + TFA al 0,1%	sólido blanco; 64,5 mg, 40% LCMS *m/z* = 413 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,58 (d, 6H), 2,31 (s, 6H), 2,66 (s, 1H), 4,92 (quinteto, 1H), 6,60 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,39-8,41 (m, 1H), 9,19 (s, 1H).
216	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78), Amina: 2-metoxipiridin-3-amina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	Sólido blanco (23 mg, 27%) LCMS m/z = 423 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,21 (dd, 2H), 4,01-4,12, (m, 5H), 5,20 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,37 (s, 1H).
217	trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Sólido blanco (15,7 mg, 9,2%) LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,43-1,65 (m,

	 .TFA RCO2H: ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127), Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	10H), 1,99 (dd, 2H), 2,22 (dd, 2H), 4,05 (s, 2 H), 5,13 (br s, 1H), 6,45-6,82 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,91-8,12 (m, 2H), 8,33-8,47 (m, 1H), 9,05 (s, 1 H).
218	trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128), Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	31,6 mg, 20% LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,60 (br d, 6H), 1,98 (dd, 2H), 2,14-2,24 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,68 (br s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 8,37-8,49 (m, 1H), 9,49 (br s, 1 H).
219	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA	26,2 mg, 32,8% ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,44-1,71 (m, 10H), 1,99 (dd, 2H), 2,24 (dd, 2H), 4,05 (s, 2 H), 5,09 (dt, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,87-

	RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78), Amina: 2-aminopiridina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	8,03 (m, 2H), 8,19 (br d, 1H), 8,39 (br d, 1H), 9,22 (s, 1H).
220	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO2H: ácido 7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 123), Amina: 6-(difluorometil)piridin-2-amina, Waters XSelect CSH Prep C18 5 µm OBD 30x50 mm; 5-70% MeCN/H_2O	Sólido; 10mg, 7% LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (br s, 6H), 4,94-5,05 (m, 1H), 6,75-7,06 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (br d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,29-8,42 (m, 1H), 9,24 (s, 1H).
221	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78), Amina: pirazolo[1,5-a]piridin-7-amina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	Sólido amarillo (9,6 mg, 11%) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,46 (s, 5H), 1,63 (d, 8H), 1,85 (br d, 2H), 2,10 (br s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,26 (br s, 1H) 6,76 (d, 1H), 6,88-7,23 (m, 1H), 7,27-7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).
222	N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-	Sólido blanco (17,7 mg, 20%)

	il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78), Amina: 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina, Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1%)	LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,38-1,55 (m, 9H), 1,85 (br d, 2H), 2,11 (br d, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,06-5,21 (m, 1H), 6,87- 7,27 (m, 1H), 7,27-7,48 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,65-7,95 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,76 (br d, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).
223	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO2H: ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 131), Amina: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina, sistema de purificación automática Isco (columna de gel de sílice de 24 g, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH en heptano)	Sólido blanco; 109 mg LCMS *m/z* 418 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,60 (t, 3H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,79 (q, 2H), 6,69 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).
224	8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO2H: ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-	Sólido blanco, 39 mg (19%) LCMS m/z 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1,66 (t, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,57-3,63 (m,

	il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 131), Amina: 2-metoxipiridin-3-amina, sistema de purificación automática Isco (columna de gel de sílice de 24 g, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH en heptano)	1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,17 (dd, 1H), 4,80 (q, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).
225	8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 133), Amina: 2-metoxipiridin-3-amina, sistema de purificación automática Isco (columna de gel de sílice de 24 g, 0-50% 3:1 EtOAc: EtOH en heptano	Sólido blanco; 38 mg (52%) LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,53 (s, 3H), 1,66 (t, 3H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H).
226	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 133), Amina: 2-(difluorometil)-piridin-3-amina, sistema	Sólido blancuzco: 46 mg, 60% LCMS m/z = 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,53 (s, 3H), 1,63 (t, 3H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,83 (q, 2H), 6,72 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,92 (s, 1H).

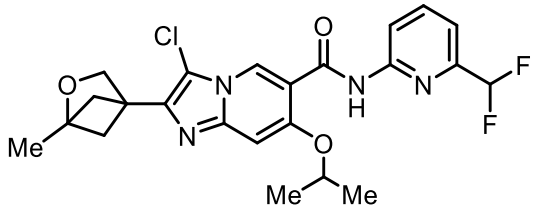
	de purificación automática Isco (columna de gel de sílice, 0-50% 3:1 EtOAc: EtOH en heptano	
227	trifluoacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 126) , Amina: 2-(difluorometil)-piridin-3-amina, HPLC preparativa dirigida a la masa (10-70% AcCN en agua con TFA al 0,1% como modificador)	Sólido blanco: 18 mg, 13% LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,59 (d, 6H), 2,39 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 5,11 (quinteto, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,42-8,45 (br m, 1H), 9,21 (s, 1H).
228	trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78), Amina: 3-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Preparación 139). Sunfire Prep C18 5 µm 30x50 mm; 10%-70% MeCN/H_2O + TFA al 0,1%	Aceite amarillo: 54 mg, 27% LCMS m/z = 441 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,55 (s, H), 1,68 (d, 6H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,20 (quinteto, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 9,40 (s, 1H).

Los siguientes códigos se refieren a las condiciones de HPLC preparativa utilizada tal como se indica en los ejemplos de procedimientos. Los gradientes individuales se optimizaron para cada ejemplo según

corresponda.

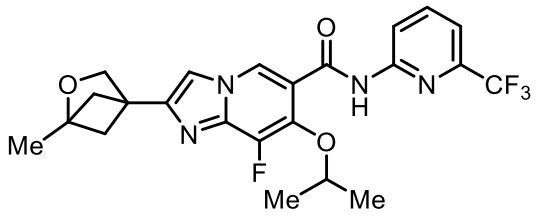
Código de HPLC preparativa	Condiciones
HPLC preparativa-A	Phenomenex Synergi, C18 150 x 30 mm, 4 µm; MeCN/H_2O +HCl 0,05%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-B	Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 5 µm; MeCN/H_2O + HCl al 0,1%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-C	YMC Actus Triart C18; 150 x 30 5 µm, MeCN/H_2O + HCO_2H 0.225%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-D	Waters SunFire C18 100x100 mm, 5 µm: MeCN/H_2O + TFA al 0,1%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-E	Waters SunFire C18 100 x 19 mm, 5 µm; MeOH/H_2O + NH_4OH; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-F	Waters XSelect CSH Prep C18 100 x 19, 5 µm; MeCN/H_2O + NH_4OH al 0,1%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-G	YMC Actus Triart C18 100 x 20, 5 µm; MeOH/H_2O + NH_4OH al 0,01%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-H	Angela DuraShell C18; 150 x 25, 5 µm, MeCN/H_2O + NH_4OH al 0,04% + 10 mM NH_4HCO_3; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-I	Phenomenex Synergi C18 150 x 30, 4 µm, MeCN/H_2O + NH_4HCO_3 al 0,05%; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-J	Welch Xtimate C18 150 x 30 mm, 5 µm; MeCN/H_2O + NH_4HCO_3 10 mM; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-K	Welch Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 µm; MeCN/H_2O+NH_4HCO_3 10 mM; gradiente 0-100%
HPLC preparativa-L	Waters SunFire C18 100x19 mm, 5 µm; MeCN/H_2O; gradiente 0-100%

Ejemplo 229: 3-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó 1-cloropirrolidina-2,5-diona (12,1 mg, 0,090 mmol) a una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 96, 40 mg, 0,090 mmol) en THF (1 mL) y EtOH (1 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se agitó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (15 mg, 34,8%). LCMS m/z = 477,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (br d, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,93 (spt, 1H), 6,79-7,01 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,37 (br d, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).

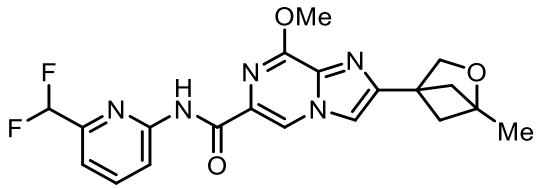
Ejemplo 230: trifluoroacetato de 8-Fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



.TFA

Se agregó T3P® (50% en peso en EtOAc, 171 mg, 0,269 mmol) y TEA (45,4 mg, 0,449 mmol) a una solución de ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127, 30 mg, 0,090 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (18,9 mg, 0,117 mmol) en DMF (1 mL) y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla enfriada se purificó mediante HPLC preparativa-B para obtener trifluoroacetato de 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. LCMS m/z = 479,0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48-1,57 (m, 10H), 1,93 (dd, 2H), 2,18 (dd, 2H), 4,06 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,56 (br d, 1H), 9,01 (s, 1H).

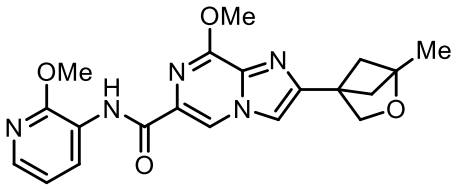
Ejemplo 231: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

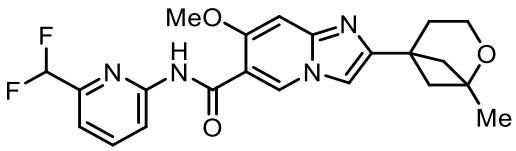
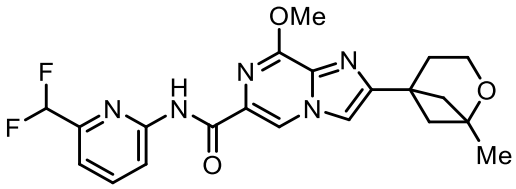
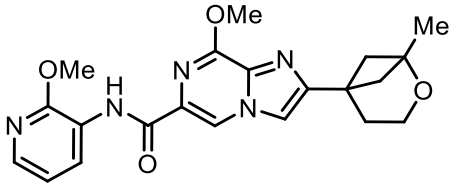


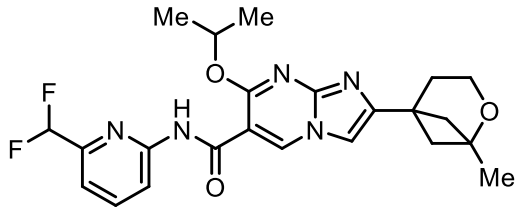
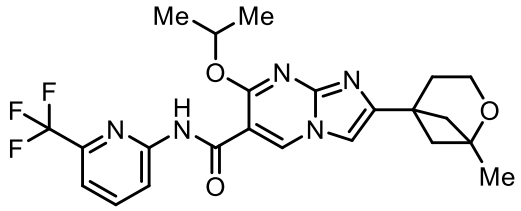
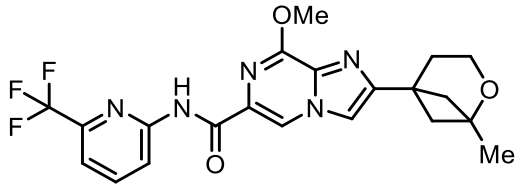
A ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 132, 27,5 mg, 0,082 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (17,7 mg, 0,098 mmol, HCl) se le agregó TEA (0,4 mL) y T3P® (50% en peso en EtOAc, 567 mg, 0,885 mmol, 0,4 mL). La mezcla se calentó en condiciones de microondas 100 °C durante 45 min. La reacción se inactivó con MeOH y la mezcla se dividió entre H_2O y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer (x2) y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50-100% EtOAc/ heptano) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida como un polvo blanco (24 mg, 70%). LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,41 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 6,40-6,78 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,86-8,01 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,81 (s, 1H).

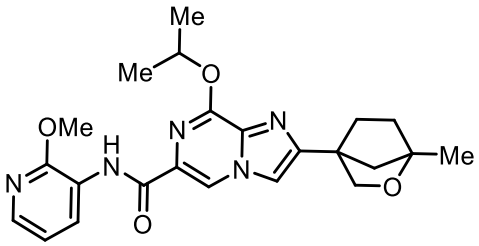
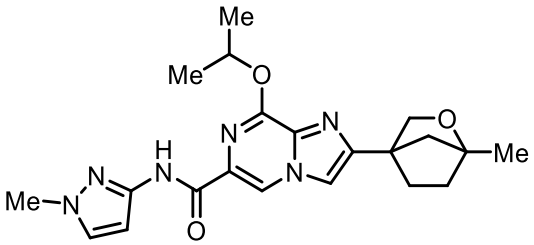
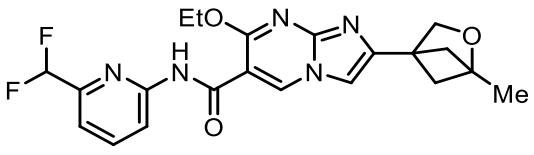
Ejemplos 232-251.

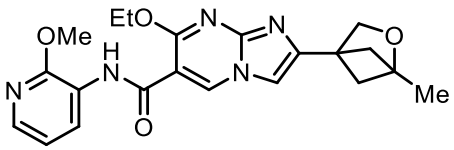
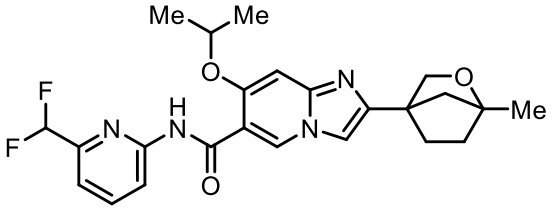
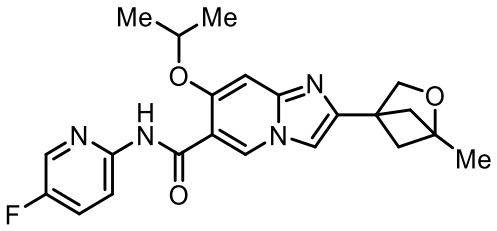
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico y la amina adecuados mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 231 tal como se muestra en la siguiente tabla.

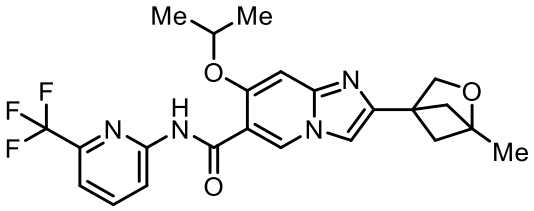
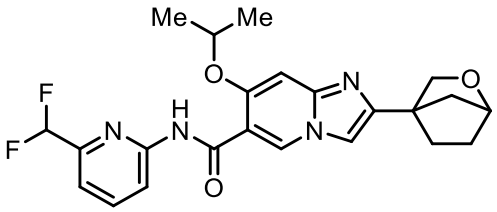
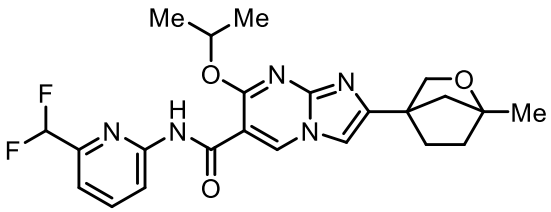
Ej.	Nombre/Estructura/RCO_2H	Datos
232	8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 132) RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	12 mg, 50% LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,53 (s, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 7,01 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H).
233	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	4,1 mg, 38% LCMS m/z = 429,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)

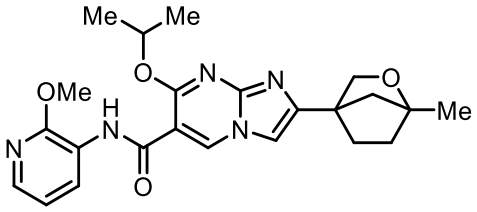
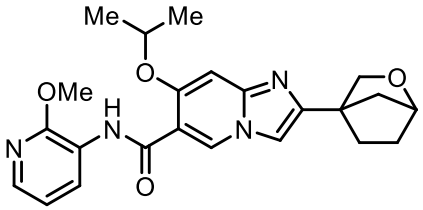
	 RCO_2H: ácido 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 346) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	δ: 1,25-1,35 (s, 4H), 2,21-2,29 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,50 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).
234	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 351) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	33 mg, 80% LCMS m/z = 430,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,33 (s, 3H), 2,25-2,34 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,36 (s, 3H), 6,54-6,88 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H).
235	8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 351) RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	20 mg, 65% LCMS m/z = 410,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,33 (s, 3H), 2,23-2,35 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,33 (s, 3H), 7,03 (dd, 1H), 7,87-7,95 (m, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H).
236	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	26,8 mg, 63% ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,33 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 2,16-2,31 (m, 4H), 2,38 (t, 2H),

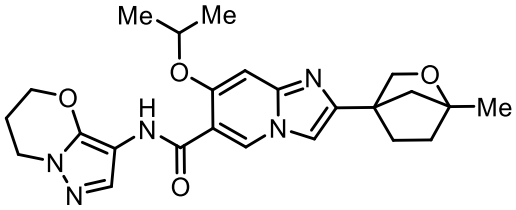
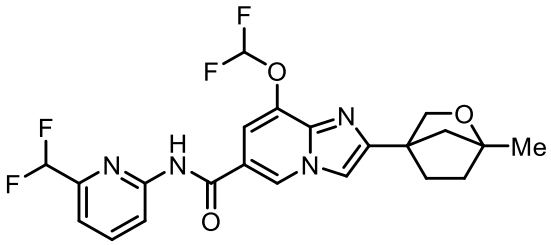
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 371). RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	4,15-4,28 (m, 2H), 5,70 (td, 1H), 6,45-6,81 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).
237	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 371) RNH_2: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina	17 mg, 38% LCMS m/z = 476,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,33 (s, 3H), 1,61 (d, 6H), 2,18-2,30 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 5,69 (td, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).
238	8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 351) RNH_2: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina	23 mg, 53% LCMS m/z = 448,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,94 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,21-2,35 (m, 4H), 1,33 (s, 3H).
239	8-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-	17 mg, 48%

	2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 353) RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	LCMS m/z = 438,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,75-2,31 (m, 6H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 5,63 (spt, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 10,15 (s, 1H).
240	8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 353) RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina	19,2 mg, 56% LCMS m/z = 411,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,76-2,28 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 5,60-5,80 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).
241	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 355) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	22 mg, 51% LCMS m/z = 430,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,62 (t, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,05-2,22 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,76 (q, 2H), 6,49-6,84 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,58-7,69 (m, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,37 (s, 1H).

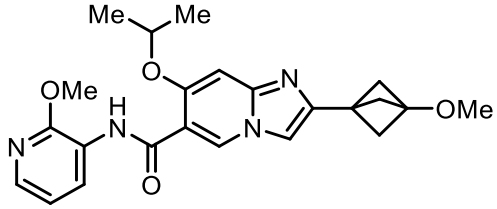
242	7-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 355). RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	26 mg, 63% LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,64 (t, 3H), 1,86 (dd, 2H), 2,10 (dd, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,72 (q, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,36 (s, 1H).
243	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	58,8 mg, 64% LCMS m/z = 457,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,74-2,32 (m, 6H), 3,94 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 6,46-6,78 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).
244	N-(5-fluoropiridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) RNH_2: 5-fluoropiridin-2-amina	21,8 mg, 36% LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52(s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,06-2,20 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,00 (td, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,60-7,79 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,13 (s, 1H).

245	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) RNH_2: 6-(trifluorometil)piridin-2-amina	22 mg, 61% LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,03-2,24 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,95-5,10 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,94-8,14 (m, 1H), 8,56 (br d, 1H), 9,15 (s, 1H).
246	2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 348) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	Rendimiento: 60 mg, 67% LCMS m/z = 443,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,61 (d, 6H), 1,74-2,23 (m, 6H), 3,81-3,92 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,72-4,93 (m, 1H), 6,29-6,67 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).
247	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-	47 mg, 55% LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48(s, 3H), 1,61 (d, 6H), 1,76-2,27 (m, 6H), 3,84-3,98 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 5,69 (td, 1H), 6,45-6,80 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (t, 1H),

	oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	8,45 (br d, 1H), 9,39 (s, 1H).
248	7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345). RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	62 mg, 70% LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,63 (d, 6H), 1,77-2,28 (m, 6H), 3,93 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 5,80 (quin, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 9,41 (s, 1H).
249	2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 348) RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina	58 mg, 68% LCMS m/z = 423,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,61 (d, 6H), 1,83-2,27 (m, 6H), 3,81-3,99 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 5,01-5,12 (m, 1H), 6,96-7,09 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 (dd1H), 8,80 (dd, 1H), 9,17 (s, 1H).
250	N-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	23 mg, 96% LCMS m/z = 452,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,61 (d, 6H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,97-2,22 (m, 4H), 2,28-2,39 (m, 2H), 3,89-4,07 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,34-

	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) RNH_2: 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-amina	4,47 (m, 2H), 5,06 (td, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).
251	8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 365) RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina	93 mg, 100% LCMS m/z = 465,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,80-2,20 (m, 4H), 4,00 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 2H), 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 252: trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

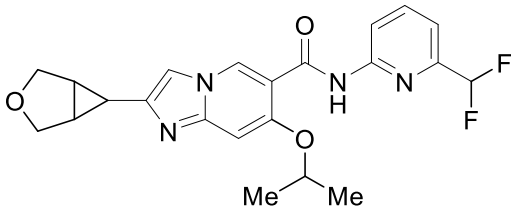
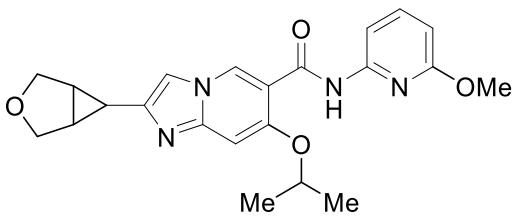

.TFA

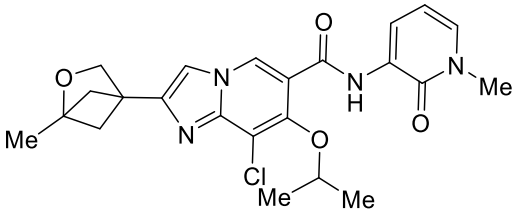
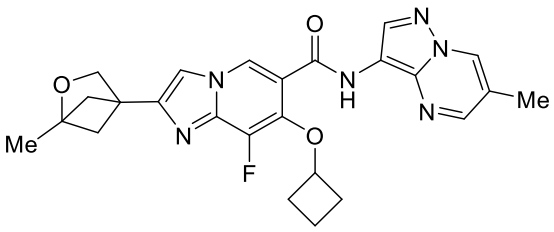
A una mezcla de 2-metoxipiridin-3-amina (26,2 mg, 0,211 mmol) , ácido 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 126, 33,4 mg, 0,106 mmol) en piridina (2 mL) se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc, 336 mg, 0,528 mmol) a ta. El vial se tapó y se agitó a 22 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y H_2O y la fase acuosa se

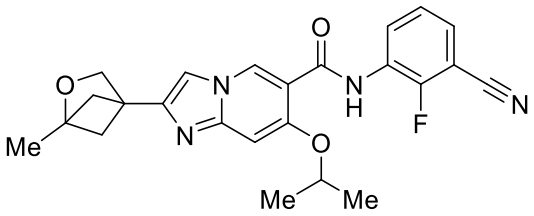
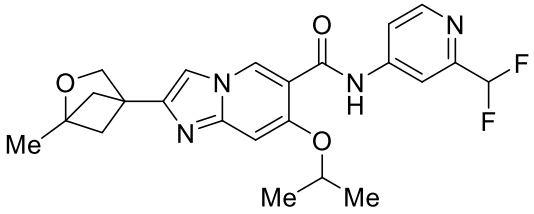
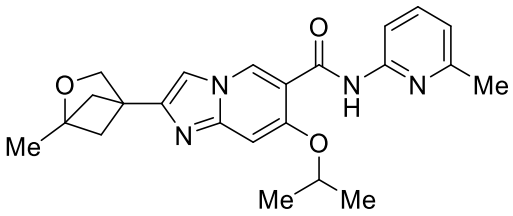
extrajo con EtOAc (3x 15 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-D (Gradiente: 5-65%) para obtener trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (33,5 mg, 59%). LCMS m/z = 423,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,66 (d, 6H), 2,34-2,44 (m, 6H), 3,37-3,44 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,15-5,25 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,31-9,39 (m, 1H).

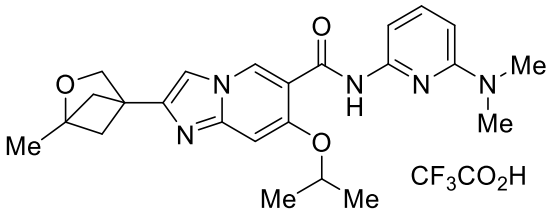
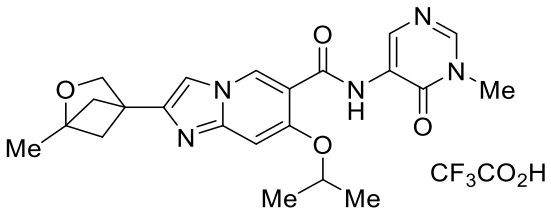
Ejemplos 253-413.

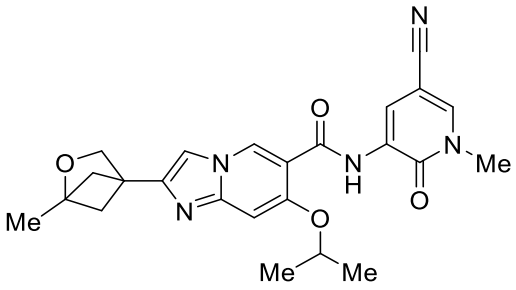
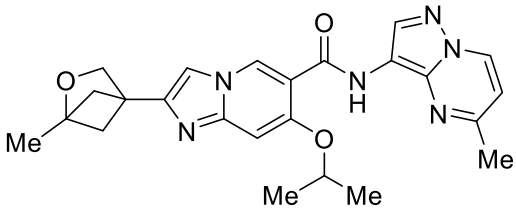
Los compuestos del título se prepararon mediante el uso del bloque de construcción de ácido carboxílico y amina adecuado mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 252 y mediante el uso de los métodos de separación que se muestran.

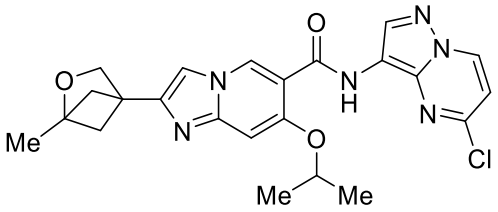
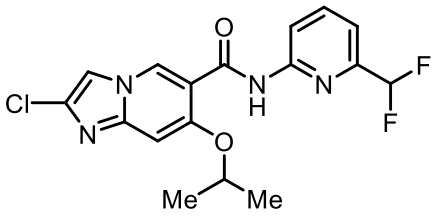
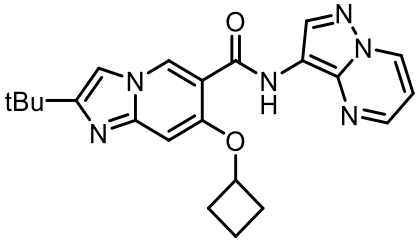
Ej. n.º	Nombre/Estructura/Materiales de partida	Datos
253	clorhidrato de 2-(3-Oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .HCl RCO_2H: ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 361) R-NH_2: (6-difluorometil)piridina-2-amina HPLC preparativa-A	15 mg, 21,17% de rendimiento como un sólido blanco LCMS m/z = 429,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (d, 6H), 2,01-2,03 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,95 (d, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,81-7,03 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,11 (s, 1H)
254	2-(3-Oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 	5,0 mg, 12,34% de rendimiento como un sólido blanco LCMS m/z = 409,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,60 (d, 6H), 1,91 (t, 1H), 2,11 (d, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (d, 2H), 4,97-5,00

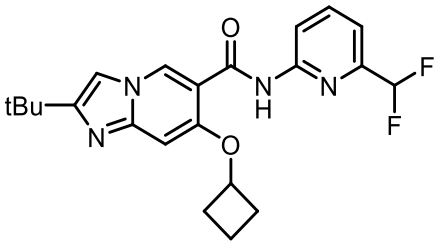
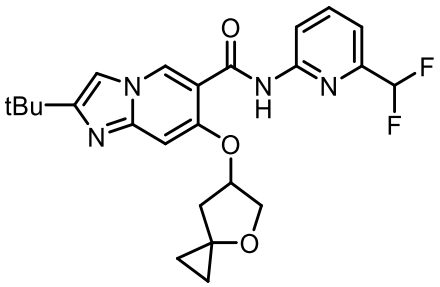
	RCO_2H: ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 361) $R\text{-}NH_2$: 6-metoxipiridin-2-amina HPLC preparativa-J	(m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,06 (s, 1H)
255	8-cloro-7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-cloro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 315) RNH_2: 3-amino-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona. HPLC preparativa-J	23,5 mg, 36% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 457,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,46 (d, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,77-4,84 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H)
256	7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 321) $R\text{-}NH_2$: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-J	50,8 mg, 89,1% de rendimiento como un sólido blanco LCMS m/z = 477,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,12-5,18 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,49 (s, 1H)
257	trifluoroacetato de N-(3-ciano-2-fluorofenil)-7-	8,8 mg, 12,82% de

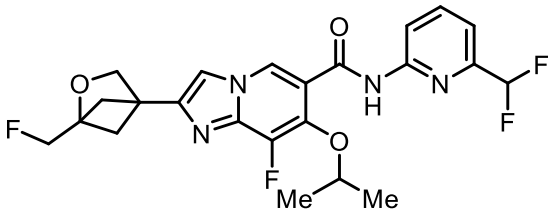
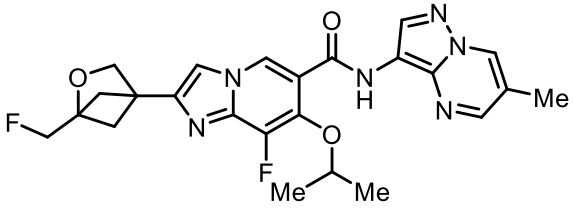
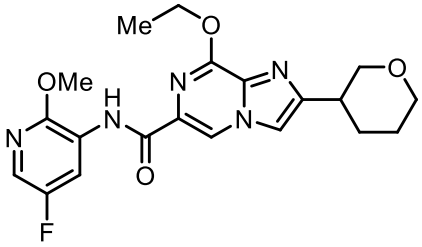
	isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 3-amino-2-fluorobenzonitrilo HPLC preparativa-D	rendimiento LCMS m/z = 435,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 - 1,51 (m, 9H), 1,81 - 1,90 (m, 2H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,02 - 5,14 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,02 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,39 (s, 1H)
258	 N-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 2-(difluorometil)piridina-4-amina	11 mg, 19,66% de rendimiento LCMS m/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,39 (d, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,84 (br d, 2H), 2,11 (br s, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,85-5,04 (m, 1H), 6,84 - 7,11 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,76 (br d, 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,07 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H)
259	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78)	41,1 mg, 39,98% de rendimiento LCMS m/z = 407,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,46 (d, 6H), 1,73 - 1,79 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,95 (dt, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (br d,1H), 9,12 (s,

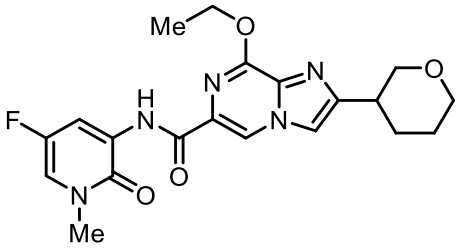
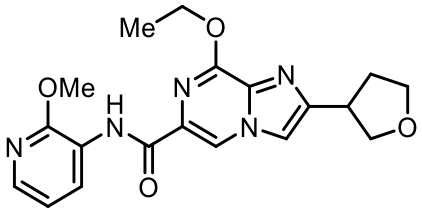
	$R\text{-}NH_2$: 6-metilpiridin-2-amina HPLC preparativa-F	1H), 10,62 (s, 1H)
260	2,2,2-trifluoroacetato de N-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: N2,N2-dimetilpiridina-2,6-diamina HPLC preparativa-D	23,90 mg, 34,7% de rendimiento LCMS m/z = 436,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,82 - 1,88 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 3,35 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 5,11 (br s, 1H), 6,46 (br d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,43 (br d, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 8,03 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 10,34 (br s, 1H)
261	2,2,2-trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 5-amino-3-metil-pirimidin-4-ona HPLC preparativa-D	13,70 mg, 26,88% de rendimiento LCMS m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,82 - 1,87 (m, 2H), 2,11 (br d, 2H) 3,55 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,18-5,22 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H)

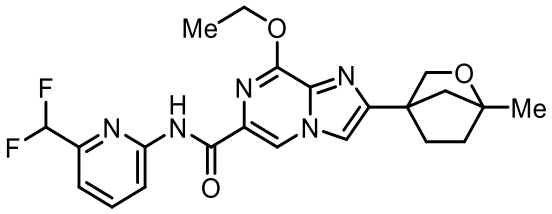
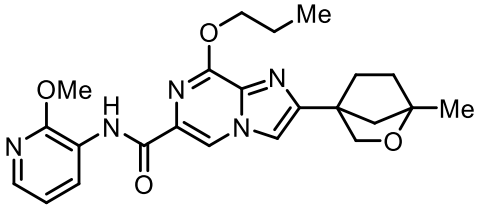
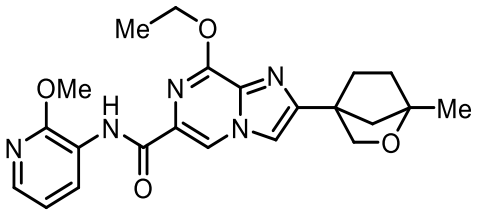
262	 N-(5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo	14,6 mg, 34,41% de rendimiento LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,10 (br d, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 5,18 (br d, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,37 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H)
263	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	10,10 mg, 17,89% de rendimiento LCMS m/z = 447,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,85 (br d, 2H), 2,11 (br s, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,94 (s, 2H) 4,99 - 5,20 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,50 (s, 1H)
264	N-(5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	12,80 mg, 21,7% de rendimiento LCMS m/z = 467,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,77 (dd, 2H), 1,96 - 2,04 (m,

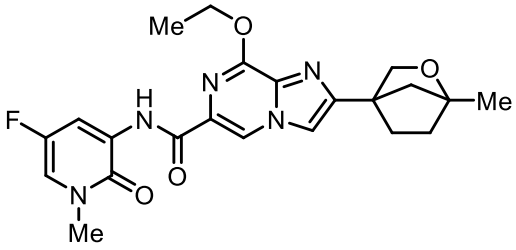
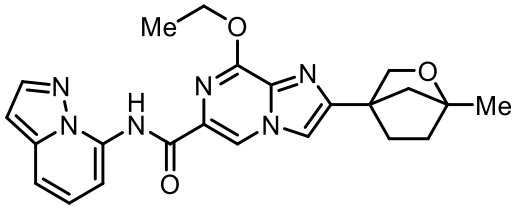
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) R-NH_2: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	2H), 3,89 (s, 2H), 5,04 (spt, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,49 (s, 1H)
265	2-cloro-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-cloro-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 306) R-NH_2:	LCMS m/z = 380,0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (d, 6H), 4,96 (quin, 1H), 6,73-7,07 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,26-8,45 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).
266	trifluoroacetato de 2-(*terc*-butil)-7-ciclobutoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 323) R-NH_2: pirazolo[1,5-a]pirimin-3-amina. HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 405,0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,31 (s, 9H), 1,72-1,87 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 4H), 3,17 (d, 1H), 5,01-5,13 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,10 (dd, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).
267	2-(*terc*-butil)-7-ciclobutoxi-N-(6-	LCMS m/z = 415,0 $[M+H]^+$

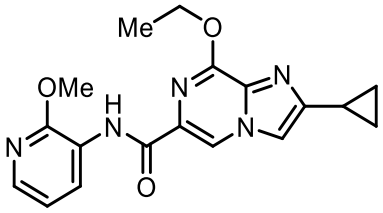
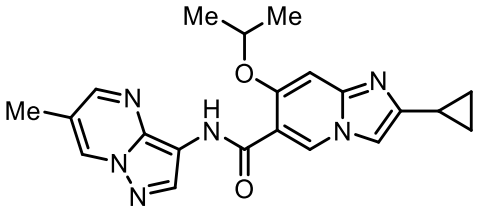
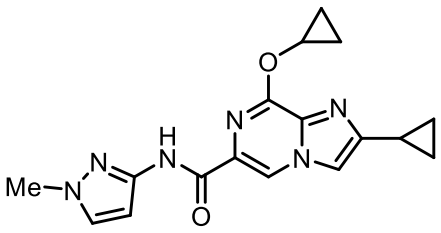
	(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(terc-butil)-7-ciclobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 323) $R\text{-}NH_2$: 6-(difluorometil)piridina-2-amina. HPLC preparativa-J	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,39 (s, 9H), 1,70-1,83 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 1H), 5,07-5,11 (m, 1H), 6,78-7,09 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,36 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).
268	7-((4-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-2-(terc-butil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-((4-oxaespiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-2-(terc-butil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 324) $R\text{-}NH_2$: 6-(difluorometil)piridin-2-amina HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 457,0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 0,58-0,94 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 2,36 (d, 1H), 2,60-2,73 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,43-6,74 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).
269	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	LCMS m/z = 478,9 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,34 (d, 6H), 1,39 (s, 1H), 1,90 (dd, 2H), 2,20 (dd, 2H), 3,17 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,58-4,69 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,79-7,05 (m, 1H), 7,50 (d, 1H),

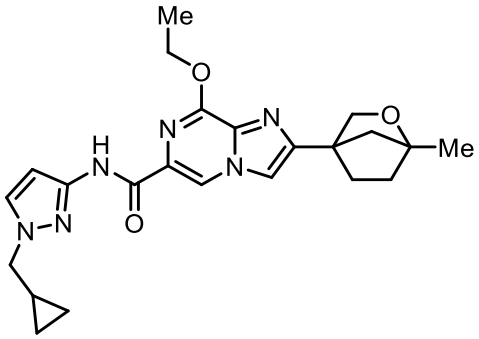
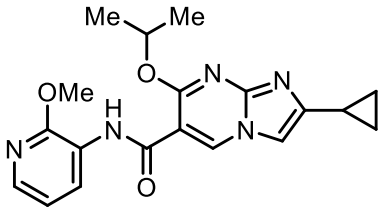
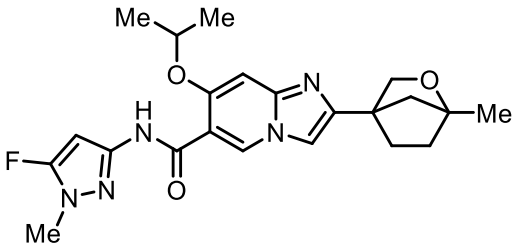
	 RCO_2H: ácido 8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 322) $R\text{-}NH_2$: 6-(difluorometil)piridin-2-amina HPLC preparativa-D	8,03 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,36 (br d, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).
270	8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-fluoro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 322) $R\text{-}NH_2$: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-J	LCMS m/z = 482,9 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (d, 6H), 1,90 (dd, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,63-4,79 (m, 3H), 8,06 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).
271	8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida 	117,2 mg, 58,7% LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,21 (br dd, 1H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,06-4,11

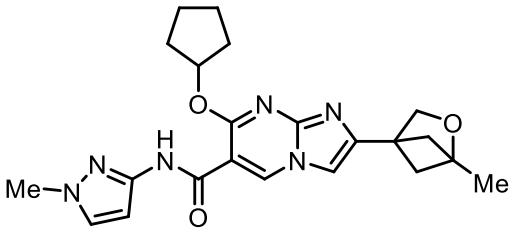
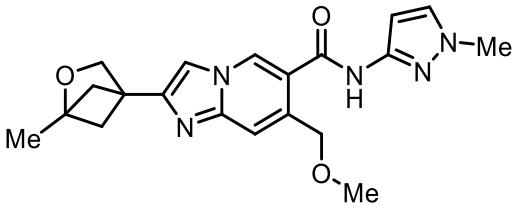
	RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 131). $R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-J	(m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 4,73-4,85 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,58-8,73 (m, 2H), 10,17 (s, 1H).
272	8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 131). $R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-J	75,3 mg, 37,7% LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,65 (t, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 5H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,56-8,65 (m, 2H), 10,68 (s, 1H).
273	8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 366). $R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-J	97,7 mg, 61,3% LCMS m/z = 384,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,64 (t, 3H), 2,13-2,29 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 3,70 (quin, 1H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,18 (dd, 1H), 4,77 (q, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,55-8,66 (m, 1H), 8,73 (dd, 1H), 10,12 (s, 1H).
274	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	49,6 mg, 57,8% LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: H23 1,43-1,52 (m, 4H), 1,65 (t, 3H), 1,79-1,91 (m, 3H), 1,98 (d, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H),

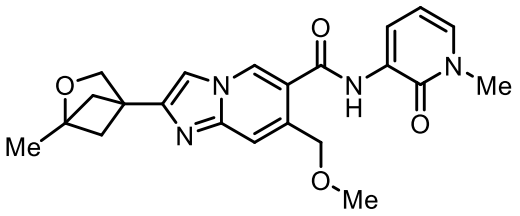
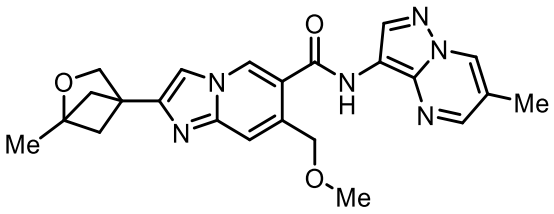
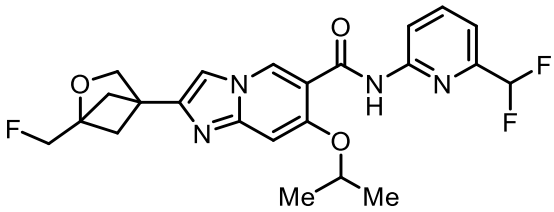
	 RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335). R-NH_2: HPLC preparativa-J	2,17-2,27 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 6,43-6,70 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,64-8,73 (m, 1H), 9,90-10,04 (m, 1H).
275	trifluoroacetato de N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 368) R-NH_2: HPLC preparativa-D	36,3 mg, 23,4% LCMS m/z = 438,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,14 (t, 3H), 1,55-1,61 (m, 3H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 2H), 4,20-4,25 (m, 3H), 4,66 (t, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,66-7,76 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,75-8,84 (m, 1H), 8,92 (dd, 1H), 10,05 (br s, 1H).
276	trifluoroacetato de 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335)	28,8 mg, 39,5% LCMS m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,59 (m, 3H), 1,62 (t, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 3H), 4,69-4,83 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,66-7,76 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,72-8,84

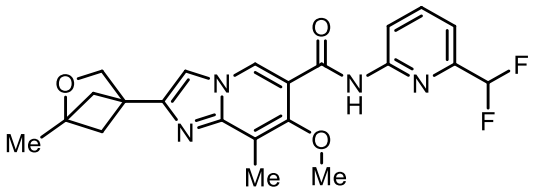
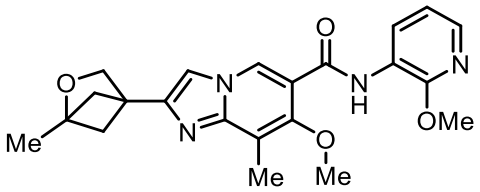
	$R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-D	(m, 1H), 8,84-8,95 (m, 1H), 10,00-10,17 (m, 1H).
277	trifluoroacetato de 8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335) $R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-D	23,1 mg, 46% LCMS m/z = 442,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,39 (s, 3H), 1,52 (t, 3H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,98 (dddd, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,81 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,65 (q, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,05-8,16 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).
278	trifluoroacetato de 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335) $R\text{-}NH_2$: HPLC preparativa-D	22,2 mg, 44,9% LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,40 (s, 3H), 1,59 (t, 3H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,00 (dddd, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,79 (q, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,48-7,58 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).
279	trifluoroacetato de 2-ciclopropil-8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	18,2 mg, 19,2% LCMS m/z = 354,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,80-0,92 (m, 2H), 0,92-1,02 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 3H),

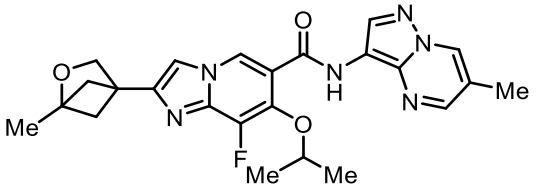
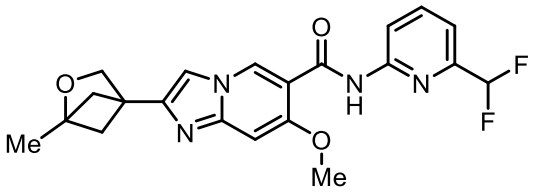
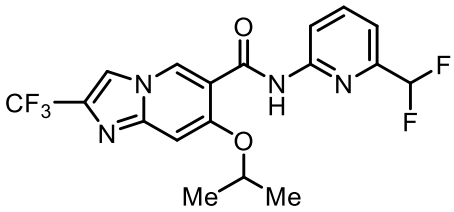
	 .TFA RCO_2H: ácido 2-ciclopropil-8-etoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 341) R-NH_2: HPLC preparativa-D	2,06-2,17 (m, 1H), 3,97-4,07 (m, 3H), 4,66 (q, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).
280	trifluoroacetato de 2-ciclopropil-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 299). R-NH_2: HPLC preparativa-D	22,1 mg, 20,9% LCMS m/z = 391,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,84-0,92 (m, 2H), 1,02-1,15 (m, 2H), 1,52 (d, 6H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 3H), 5,12 (spt, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).
281	8-ciclopropoxi-2-ciclopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-ciclopropoxi-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 344) R-NH_2: HPLC preparativa-J	11 mg, 22,8% LCMS m/z = 339,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,75-0,90 (m, 6H), 0,93-1,04 (m, 2H), 2,09 (tt, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,81-4,95 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).
282	N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-	82,3 mg, 85,5% LCMS m/z = 437,3 $[M+H]^+$

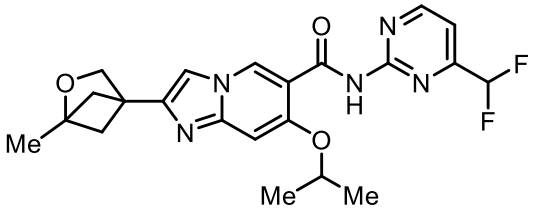
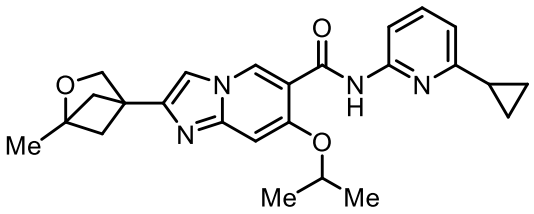
	il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335). R-NH_2: HPLC preparativa-J	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,32-0,40 (m, 2H), 0,49-0,63 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 3H), 4,72 (q, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).
283	2-ciclopropil-7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 357) R-NH_2: HPLC preparativa-J	18,6 mg, 38,5% LCMS m/z = 368,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,75-0,88 (m, 2H), 0,88-0,99 (m, 2H), 1,52 (d, 6H), 1,95-2,08 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 3H), 5,53-5,67 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).
284	trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA	24.16 mg, 14,8% LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (m, 3H), 1,57 (d, 6H), 1,83-2,01 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 2H), 3,70 (d, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,32

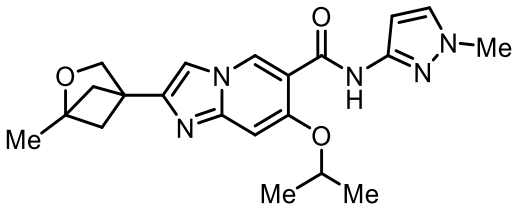
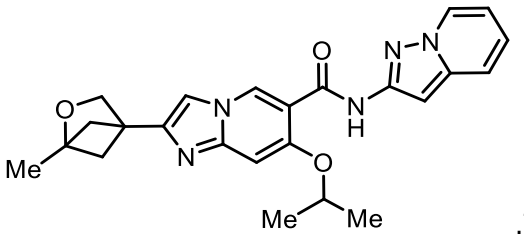
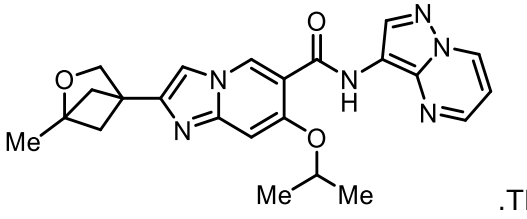
	RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) $R-NH_2$: HPLC preparativa-J	(s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).
285	7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 370) $R-NH_2$: HPLC preparativa-J	18,5 mg, 31,6% LCMS m/z = 423,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,35-1,49 (m, 3H), 1,64-1,86 (m, 7H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 5,61 (tt, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,56-7,70 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).
286	7-(Metoximetil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 316) $R-NH_2$: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-J	28,9 mg, 35,79% de rendimiento LCMS m/z = 382,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,78 (dd, 2H), 2,03 (dd, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 7,49-7,63 (m, 12H), 7,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).
287	7-(Metoximetil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	6,60 mg, 7,63% de rendimiento LCMS m/z = 409,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,78-1,85

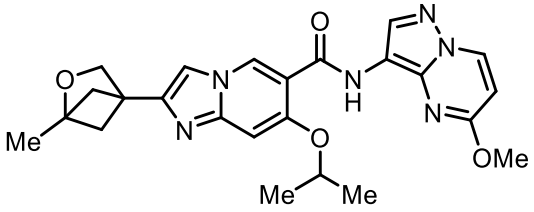
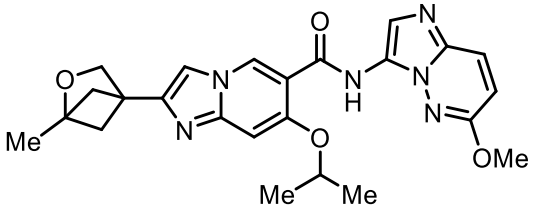
	 RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 316) $R\text{-}NH_2$: 3-amino-1-metilpiridin-2-ona HPLC preparativa-J	(m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 3,34 (s, 3H) 3,54 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,78 (s, 1 H).
288	7-(Metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 316) $R\text{-}NH_2$: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-J	41,4 mg, 45.22% de rendimiento. LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 3H), 1,79 (dd, 2H), 2,03 (dd, 2H), 2,32-2,39 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,42-8,58 (m, 1H), 8,89-8,94 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).
289	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-	116,4 mg, 69,3% de rendimiento LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (br d, 6H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,27 (br d, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,67-4,80 (m, 2H), 5,01 (br s, 1H), 6,75-7,04 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 1H), 7,45-7,58 (m, 1H), 8,03-

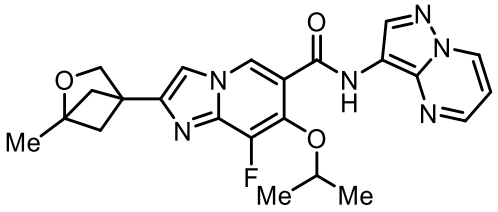
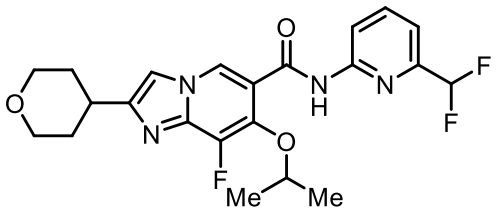
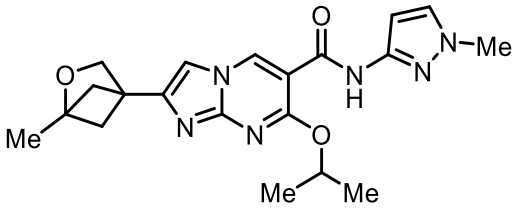
	isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 364) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-J	8,12 (m, 2H), 8,36 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H).
290	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 320) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-J	10 mg, 14,11% de rendimiento LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,88-3,92 (m, 2H), 6,78-7,05 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,97 (br s, 1H).
291	7-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-metoxi-8-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 320) R-NH_2: clorhidrato de 2-metoxipiridin-3-amina. HPLC preparativa-J	9,60 mg, 14,21% de rendimiento LCMS m/z = 409,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,71-1,88 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 8,61-8,69 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).
292	trifluoroacetato de 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	41,1 mg, 24,74% de rendimiento LCMS m/z = 465,3 [M+H]+ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-

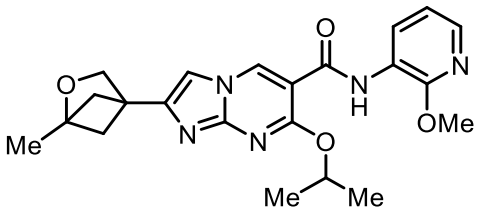
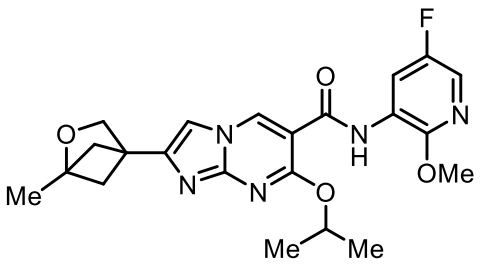
	 .TFA RCO_2H: ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127) $R\text{-}NH_2$: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-D	d_6) δ: 1,40-1,49 (m, 9H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,04 (dd, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,74 (spt, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).
293	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 358) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-J	25,3 mg, 29,3% de rendimiento LCMS m/z = 415,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,76 (dd, 2H), 2,00 (dd, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,79-7,05 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,78 (br s, 1H).
294	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 347) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-J	17,0 mg, 14,78% de rendimiento LCMS m/z = 415,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42 (br d, 6H), 4,96 (dq, 1H), 6,75-7,06 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,36 (br d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

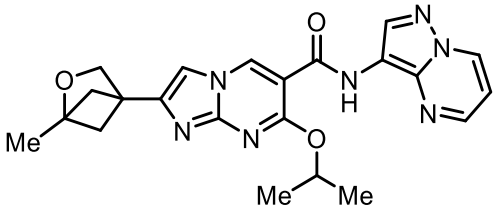
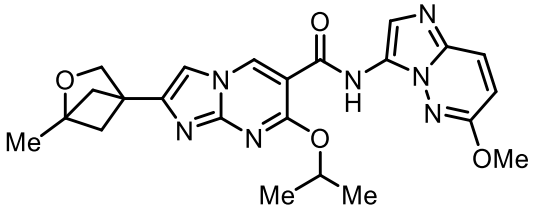
295	trifluoroacetato de N-(4-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 4-(difluorometil)pirimidin-2-amina. HPLC preparativa-D	5,10 mg, 15,13% de rendimiento LCMS m/z = 443,9 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,38 (br d, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,22 (dd, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,93 (br dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).
296	trifluoroacetato de N-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA $R\text{-}NH_2$: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) SM: (6-ciclopropil)piridin-2-amina HPLC preparativa-D	15,20 mg, 17,63% de rendimiento 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,79-1,06 (m, 4H) 1,39-1,58 (m, 9H) 1,84 (br d, 2H) 2,10 (br s, 3H) 3,93 (s, 2H) 5,07-5,11 (m, 1H) 7,12-7,43 (m, 2H) 7,61-7,82 (m, 1H) 7,96 (br d, 1H) 9,26 (br s, 1H) 10,57 (br s, 1H).
297	7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	18,10 mg, 22,52% de rendimiento LCMS m/z = 396,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,98 (dd, 2H), 2,17-2,25

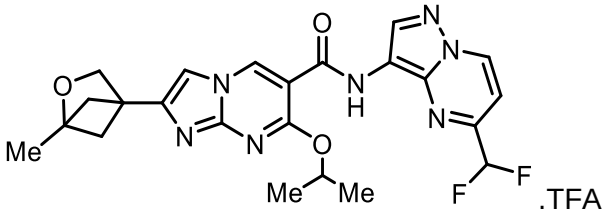
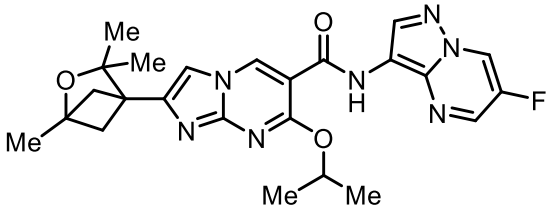
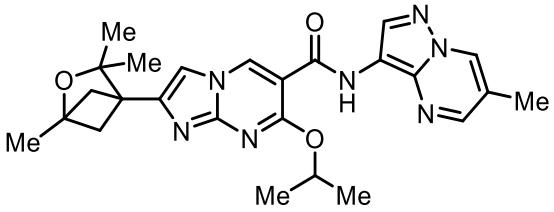
	 .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) R-NH_2: clorhidrato de 1-metilpirazol-3-amina. HPLC preparativa-D	(m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,98-5,14 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,16 (s, 1H),
298	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) R-NH_2: pirazolo[1,5-a]piridina-2-amina HPLC preparativa-D	13,2 mg, 15,34% de rendimiento LCMS m/z = 432,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (d, 9H), 1,85 (br d, 2H), 2,13 (br d, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,91-5,06 (m, 1H), 6,78-7,34 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,87-8,16 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).
299	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-	14,60 mg, 16,93% de rendimiento. LCMS m/z = 433,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,78 (dd, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,82-5,11 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,77 (s, 1H),

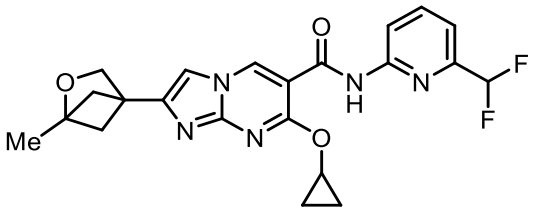
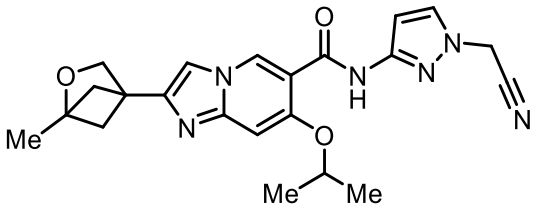
	oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-D	9,04-9,18 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,52 (s, 1H),
300	7-isopropoxi-N-(5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X). HPLC preparativa-J	5,30 mg, 10,36% de rendimiento LCMS m/z = 463,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,82 (br d, 2H), 2,07 (br s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,96-5,24 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,86-8,10 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,77-8,97 (m, 1H), 9,23-9,39 (m, 1H), 10,06 (s, 1H),
301	7-isopropoxi-N-(6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparación X). HPLC preparativa-J	31,4 mg, 61,36% de rendimiento LCMS m/z = 463,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,49 (d, 6H), 1,78 (br d, 2H), 2,02 (br d, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,89-5,06 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).
302	8-Fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-	16,3 mg, 22,97% de rendimiento

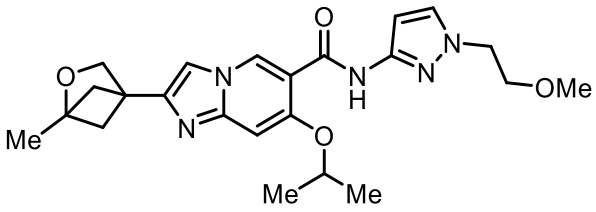
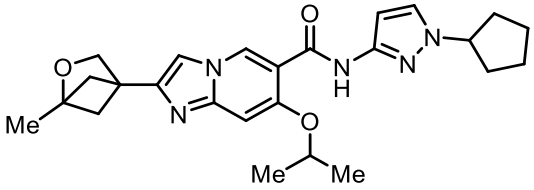
	a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127) $R\text{-}NH_2$: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	LCMS m/z = 451,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,53 (s, 3H), 1,58 (dd, 6H), 1,94 (d, 1H), 2,15-2,24 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,89 (dd, 1H), 9,03 (d, 1H),
303	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 342) $R\text{-}NH_2$: 6-(difluorometil)piridin-2-amina SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	13,6 mg, 16,29% de rendimiento ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (dd, 6H), 1,68-1,84 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,84-3,13 (m, 1H), 3,50 (td, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,95 (td, 1H), 6,24-6,71 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,68 (s, 1H)
304	7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	19,60 mg, 31,28% de rendimiento LCMS m/z = 397,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,95 (dd, 2H), 2,03-2,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,76-5,80 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,19-7,40 (m, 2H),

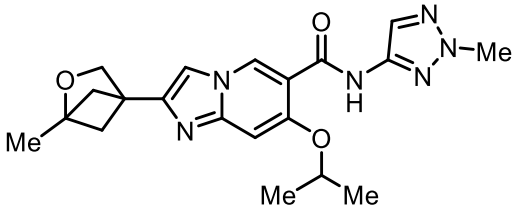
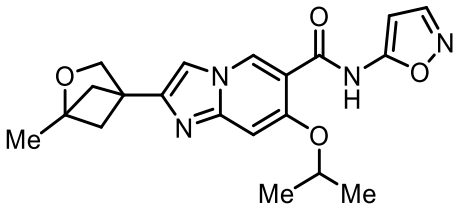
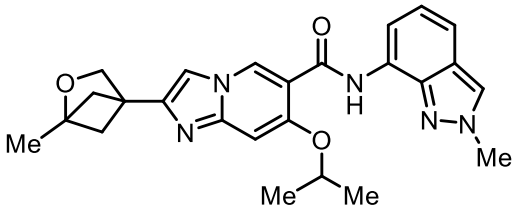
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128) R-NH_2: 1-metilpirazol-3-amina SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	9,21 (s, 1H), 10,09 (s, 1H)
305	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128) R-NH_2: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-D	9,0 mg, 10,21% de rendimiento ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,79 (dd, 2H), 2,05 (br d, 2H), 3,90 (s, 2H) 4,04 (s, 3H), 5,58-5,68 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,14 (s, 1H)
306	trifluoroacetato de N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128)R-NH_2: 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina. HPLC preparativa-D	23,3 mg, 16,81% LCMS m/z = 442,9 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,54 (s, 3H), 1,68 (d, 6H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 5,74-5,90 (m, 1H), 7,79-7,97 (m, 2H), 8,71 (d, 1H), 9,62 (s, 1H)
307	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-	19,30 mg, 28,26% de rendimiento

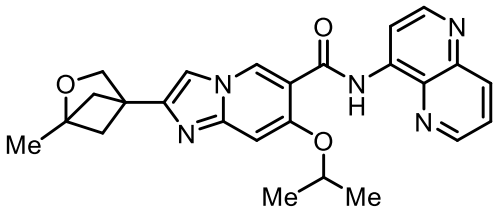
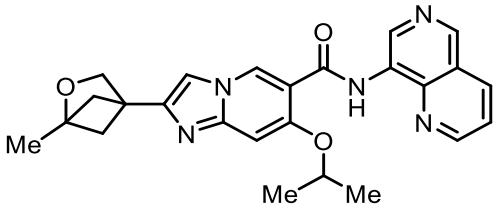
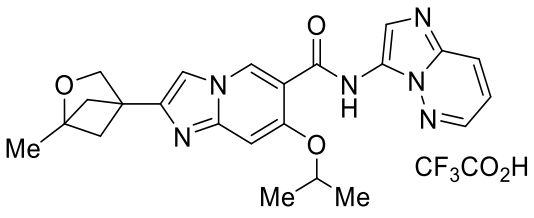
	a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	LCMS m/z = 434,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,52 (s, 3H), 1,68 (d, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,76 (quin, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (dd, 1H), 9,42 (s, 1H)
308	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparación X) HPLC preparativa-D	11,90 mg, 13,1% de rendimiento LCMS m/z = 464,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,77 (dd, 2H), 2,01 (dd, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,50-5,67 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).
309	trifluoroacetato de N-(5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2 oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	8,80 mg, 9,33% de rendimiento LCMS m/z = 483,9 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,60 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,05 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,90 (t,

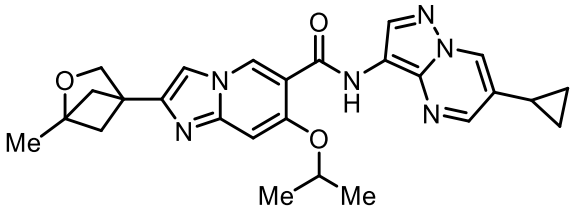
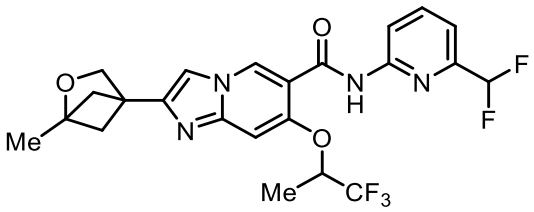
	 .TFA RCO2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X) HPLC preparativa-D	1H), 7,40 (t, 1H), 8,10-8,50 (br s), 8,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).
310	N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 332) . R-NH_2: clorhidrato de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X). HPLC preparativa-D	4,10 mg, 5,91% de rendimiento LCMS m/z = 480,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,22-1,40 (m, 9H), 1,55 (d, 6H), 1,87 (br d, 2H), 2,18 (dd, 2H), 5,57 (spt, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,54 (dd, 1H), 10,37 (s, 1H).
311	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida 	0,9 mg, 1,06% de rendimiento ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,26-1,37 (m, 9H), 1,55 (d, 6H), 1,88 (br d, 2H), 2,18 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H), 5,57 (quin, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,89-

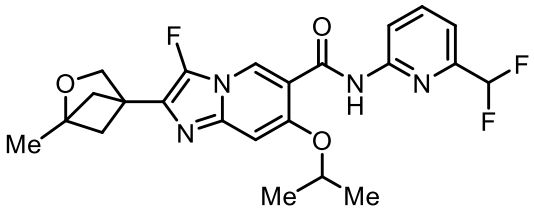
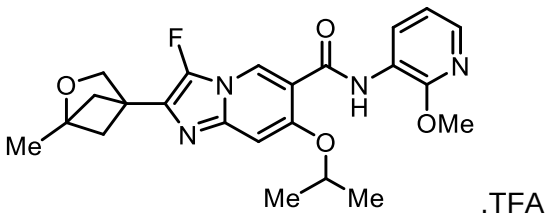
	.TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 332) . RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-D	9,01 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).
312	trifluoroacetato de 7-ciclopropoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA R-NH_2: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 333). R-NH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-D	6,90 mg, 15,7% de rendimiento LCMS m/z = 442,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 0,99-1,14 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 2,01 (dd, 2H), 2,23 (dd, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,72 (br s, 1H), 6,51-6,83 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,42 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H).
313	N-(1-(cianometil)-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) R-NH_2: 2-(3-aminopirazol-1-il)acetonitrilo HPLC preparativa-F	22,70 mg, 42,7% de rendimiento LCMS m/z = 421,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,40-1,44 (m, 9H), 1,76 (dd, 2H), 1,99 (br d, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,88 (spt, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,72-7,85 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H).
314	7-isopropoxi-N-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-	24,4 mg, 42,55% de

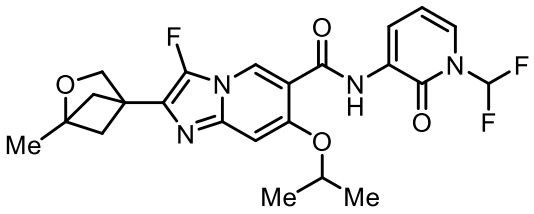
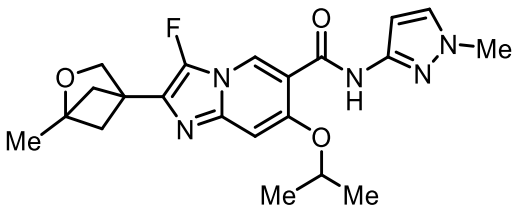
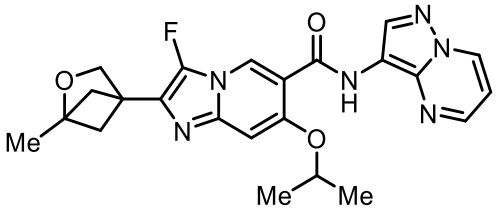
	il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) RNH_2: 1-(3-metoxipropil)pirazol-3-amina HPLC preparativa-F	rendimiento LCMS m/z = 454,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (d, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,78 (br s, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,92 (br s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,51 (br s, 1H).
315	trifluoroacetato de N-(1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 1-ciclopentil-1H-pirazol-3-amina HPLC preparativa-D	15,5 mg, 21,75% de rendimiento LCMS m/z = 450,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (d, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,12 (br d, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,63 (quin, 1H), 4,98 (dt, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,74 (br s, 1H).
316	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	20,9 mg, 32,38% de rendimiento LCMS m/z = 397,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,40 (d, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,12 (br d, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,97 (spt, 1H), 7,17-

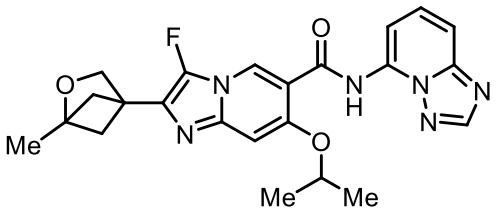
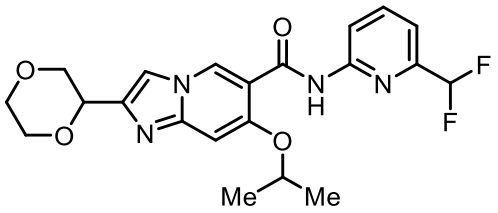
	 .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 2-metiltriazol-4-amina HPLC preparativa-D	7,25 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,04 (br s, 1H).
317	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(isoxazol-5-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: isoxazol-5-amina. HPLC preparativa-D	11,5 mg, 18,3% de rendimiento LCMS m/z = 383,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,37 (d, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,00 (dd, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,81 (spt, 1H), 6,39 (br s, 1H), 7,03-7,13 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 11,57 (br s, 1H).
318	7-isopropoxi-N-(2-metil-2H-indazol-7-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 2-metilimidazol-7-amina HPLC preparativa-F	40,8 mg, 72,4% de rendimiento LCMS m/z = 446,2 $[M+H]+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,79 (br s, 2H), 2,02 (br s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 5,13 (br s, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H).

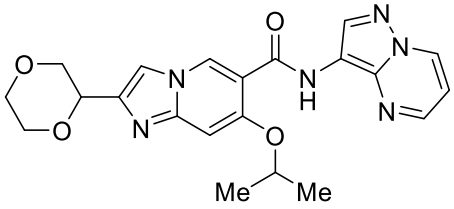
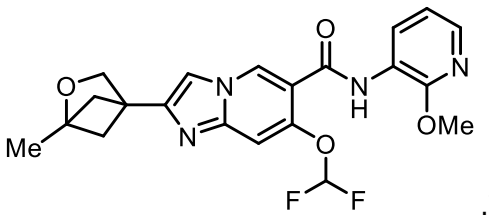
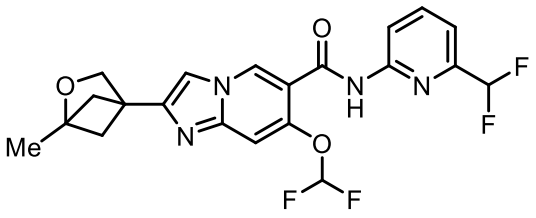
319	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1,5-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 1,5-naftiridin-4-amina HPLC preparativa-F	10,8 mg, 19,26% de rendimiento LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 1,79 (br d, 2H), 2,03 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,09-5,27 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,36 (br s, 1H), 12,01 (s, 1H).
320	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1,6-naftiridin-8-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 1,6-naftiridin-8-amina HPLC preparativa-F	25,3 mg, 45,12% de rendimiento LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 1,80 (br d, 2H), 2,05 (br d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,18 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 9,14-9,27 (m, 2H), 9,38 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
321	2,2,2-trifluoroacetato de N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  CF_3CO_2H	47,40 mg, 27,44% de rendimiento LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,46 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 2,13 (br s, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,18 - 5,26 (m, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,08 -

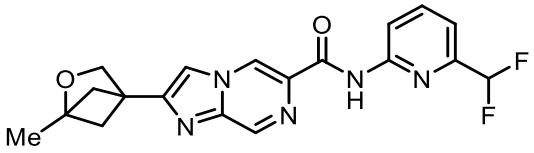
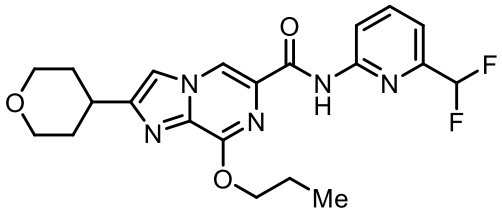
	RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) RNH_2: imidazo[1,2-b]piridazina-3-amina HPLC preparativa-D	8,12 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,98 (s, 1H)
322	N-(6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) $R\text{-}NH_2$: 6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-F	15,2 mg, 25,44% de rendimiento LCMS m/z = 473,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,87-0,95 (m, 2H), 0,97-1,05 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,80 (br s, 2H), 2,00-2,10 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,43-8,93 (m, 2H), 9,24 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H).
323	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 318) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	60 mg, 44,8% de rendimiento LCMS m/z = 497,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 2,00 (dd, 2H), 2,12 (br d, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,32-6,72 (m, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 10,05 (s, 1H).
324	trifluoroacetato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-	6,10 mg, 11,83% de

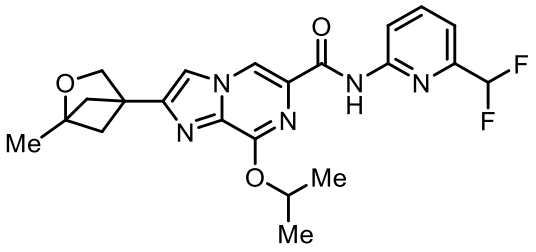
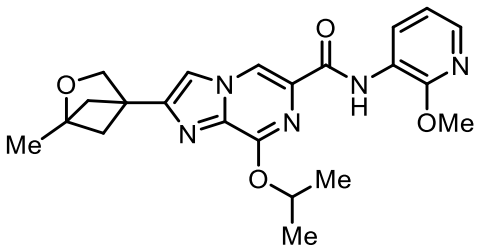
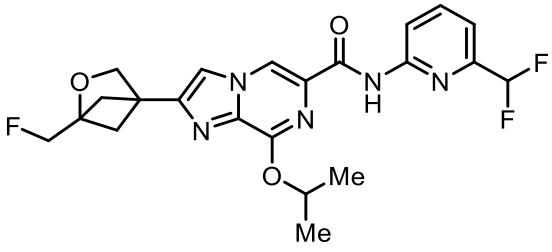
	il)-3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-D	rendimiento LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,57 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 2,05 (dd, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,04-5,15 (m, 1H), 6,36-6,68 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).
325	trifluoroacetato de 3-fluoro-7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) $R\text{-}NH_2$: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-D	9,10 mg, 9,95% de rendimiento LCMS m/z = 441,2 [M+H]+ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,49 (d, 6H), 1,81 (dd, 2H), 2,09 (dd, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,93 (br d, 1H), 7,95 (dd, 1H) 8,70-8,73 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).
326	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	84,6 mg, 91,0% de rendimiento LCMS m/z = 477,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,18 (br s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,84 (spt,

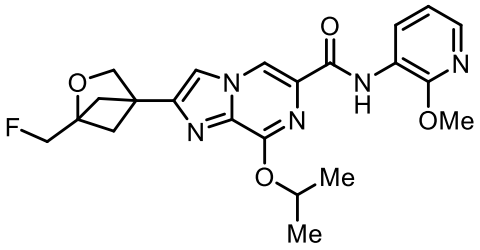
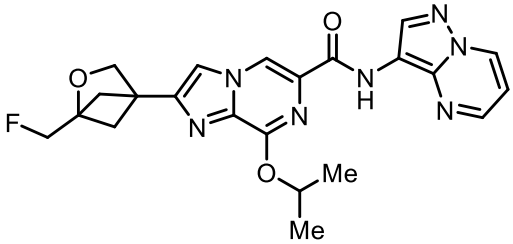
	 RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) R-NH_2: 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona. SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	1H), 6,43 (t, 1H), 6,89-7,01 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,61-7,98 (m, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).
327	trifluoroacetato de 3-fluoro-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) R-NH_2: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 414,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55-1,63 (m, 9H), 2,06 (dd, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 5,04 (spt, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,94-9,04 (m, 1H), 8,97-9,02 (m, 1H), 10,19 (s, 1H).
328	3-Fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	63,7 mg, 72,44% de rendimiento LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,68 (d, 6H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,17-2,24 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,90 (spt, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,00 (br s, 1H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,61-8,68 (m, 1H), 8,97 (d,

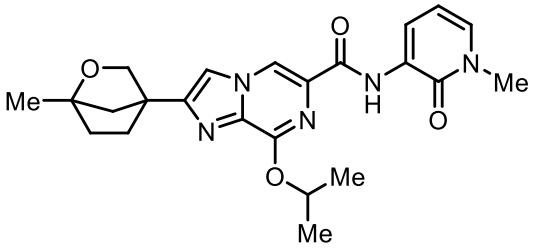
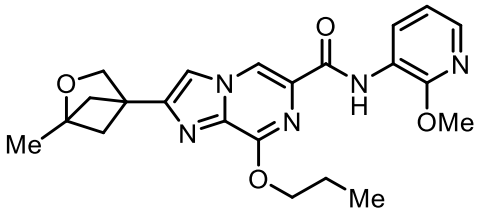
	a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) R-NH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Heptano	2H), 10,55 (s, 1H).
329	trifluoroactato de N-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 3-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 319) R-NH_2: [1,2,4]triazo[1,5-a]piridina-5-amina HPLC preparativa-D	5,30 mg, 7,15% de rendimiento LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,81 (dd, 2H), 2,09 (dd, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,13 (spt, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,60 -8,73 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).
330	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1,4-dioxan-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1,4-dioxan-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 349) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	15,1 mg, 29,7% de rendimiento LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (dd, 6H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,94 (spt, 1H), 6,73-7,00 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,36 (br d, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
331	2-(1,4-dioxan-2-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	11,50 mg, 23,16% de rendimiento LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,54 (dd,

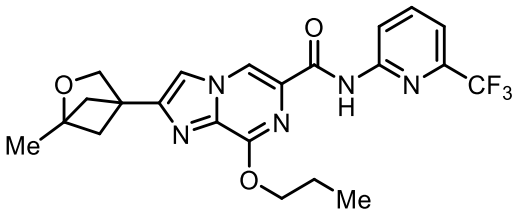
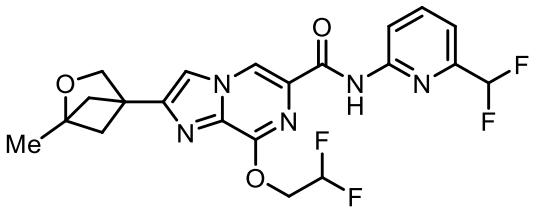
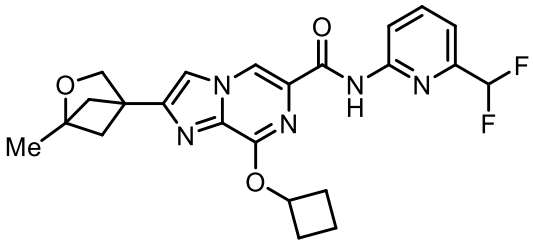
	 RCO_2H: ácido 2-(1,4-dioxan-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 349) $R\text{-}NH_2$: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	6H), 3,48-3,64 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,05 (quin, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,17-7,27 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,52-8,58 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,07-9,13 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).
332	trifluoroacetato de 7-(difluorometoxi)-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 317) $R\text{-}NH_2$: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-D	61 mg, 51,9% de rendimiento LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,81 (dd, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,38-7,69 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,52 (br d, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).
333	trifluoroacetato de 7-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-(difluorometoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	39,9 mg, 32,75% de rendimiento LCMS m/z = 451,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,80 (dd, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,82-7,22 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,34 (br d, 1H), 9,03 (s,

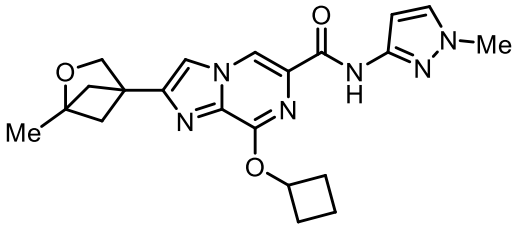
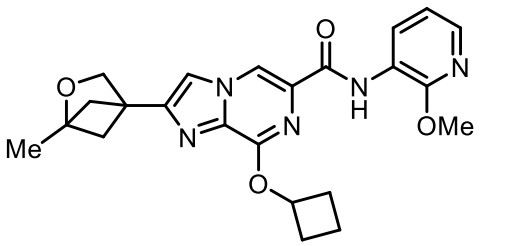
	a]piridina-6-carboxílico (Preparación 317) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-D	1H), 11,30 (s, 1H).
334	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 350). R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	11,5 mg, 14,07% de rendimiento LCMS m/z = 386,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,77-7,08 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,09-9,46 (m, 1H), 10,41 (s, 1H).
335	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-propoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-propoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 367). R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	21,80 mg, 30,55% de rendimiento LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,08 (t, 3H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 4H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,95 (dt, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,82-7,10 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).
336	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	22,5 mg, 12,4% de rendimiento LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,48 (d, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 2H), 3,92 (s, 2H),

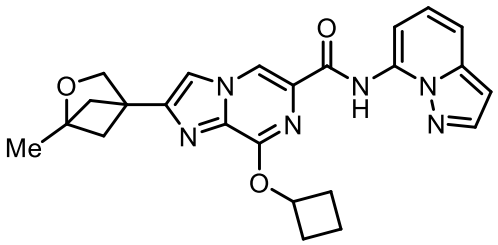
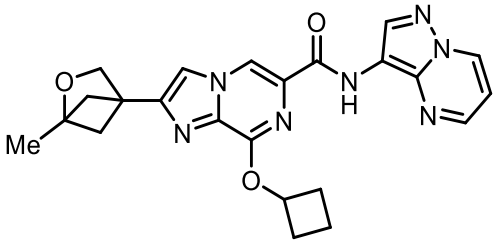
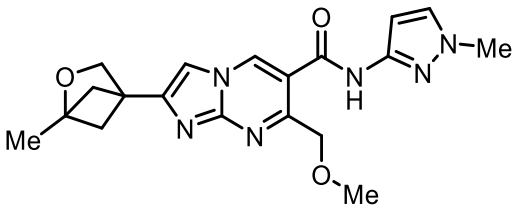
	 RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 305) $R\text{-}NH_2$: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	5,74 (spt, 1H), 6,81-7,07 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,00-9,03 (m, 1H), 10,17 (s, 1H).
337	8-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 305) $R\text{-}NH_2$: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-F	9,40 mg, 17,31% de rendimiento LCMS m/z = 424,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,55 (spt, 1H), 6,96-7,21 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,15 (s, 1 H).
338	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-(fluorometil)-2-	5,20 mg, 8,79% de rendimiento LCMS m/z = 462,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,49 (d, 6H), 1,91 (dd, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,62-4,78 (m, 2H), 5,71-5,82 (m, 1H), 6,83-7,08 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,03-8,16 (m, 1H), 8,17 (s, 1H)

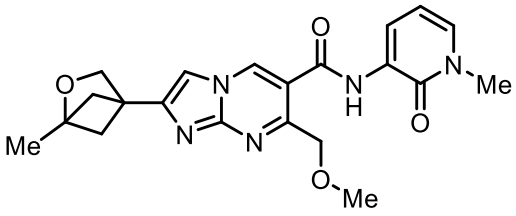
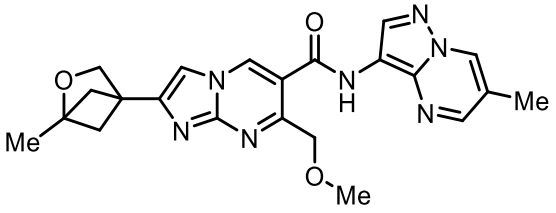
	oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 338) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	8,40 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).
339	2-(1-(Fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 338) R-NH_2: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-F	5,0 mg, 8,83% de rendimiento LCMS m/z = 442,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 1,55 (d, 6H), 1,91 (dd, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,65-4,80 (m, 2H), 5,51-5,59 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H) 10,15 (s, 1H).
340	2-(1-(Fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 338) R-NH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	15,70 mg, 27,1% de rendimiento LCMS m/z = 452,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 1,48 (d, 6H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,21 (dd, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,63-4,80 (m, 2H), 5,79-5,90 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,54-8,62 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,06-9,17 (m, 1H), 9,97 (s, 1H)

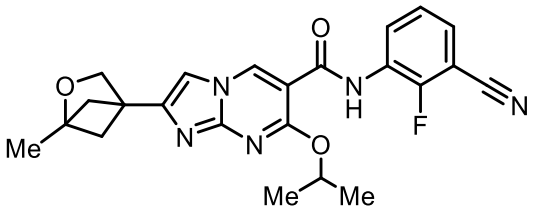
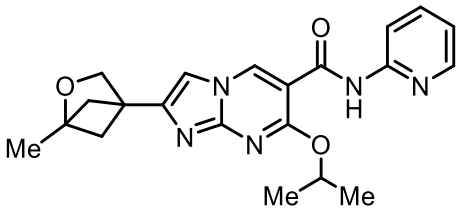
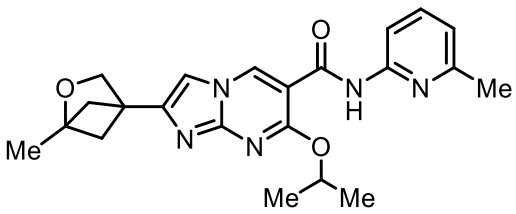
341	8-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 353) $R\text{-}NH_2$: 3-amino-1-metilpiridin-2-ona HPLC preparativa-F	10,8 mg, 60,54% de rendimiento LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 5,61-5,72 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,46-8,56 (m, 2H), 10,50 (s, 1H)
342	N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 337) $R\text{-}NH_2$: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-F	12,20 mg, 18,29% de rendimiento LCMS m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,08 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,81 (dd, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,06 (dd, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,59 (t, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)
343	2-(1-Metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	22,4 mg, 51,4% de rendimiento LCMS m/z = 462,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,07 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,89-

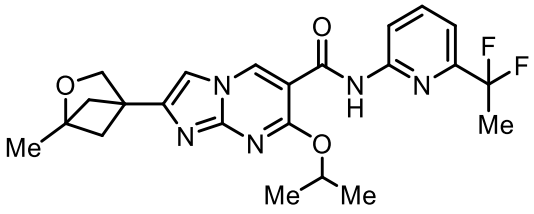
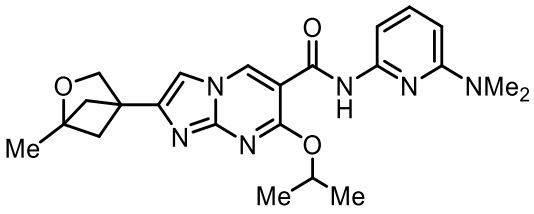
	 RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-8-propoxiimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 337). R-NH_2: 6-(trifluorometil)piridina-2-amina HPLC preparativa-F	1,97 (m, 2H), 2,07 (dd, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)
344	8-(2,2-difluoroetoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-(2,2-difluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 336) R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	35,3 mg, 25,7% de rendimiento LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,82 (dd, 2H), 2,08 (dd, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,07 (td, 2H), 6,50-6,74 (m, 1H), 6,83-7,11 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,51 (s, 1H)
345	8-ciclobutoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	6,40 mg, 5,44% de rendimiento LCMS m/z = 456,4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,48-5,56 (m, 1H), 6,83-7,09 (m, 1H), 7,53

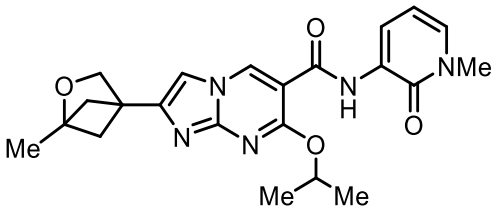
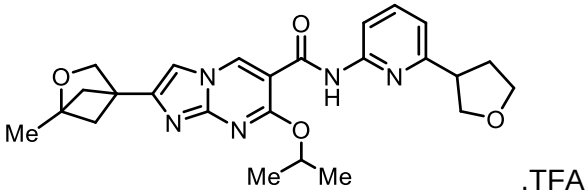
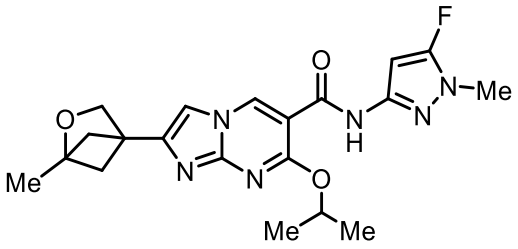
	a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 339). R-NH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina. HPLC preparativa-F	(d, 1H), 8,07-8,16 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).
346	8-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 339). R-NH_2: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-F	20,30 mg, 27,28% de rendimiento LCMS m/z = 409,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,72-1,84 (m, 3H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 5,60-5,71 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)
347	8-ciclobutoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 339). R-NH_2: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-F	6,90 mg, 6,14% de rendimiento LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,77-1,90 (m, 3H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,32-5,46 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,10-8,16 (m, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,11 (s, 1H)
348	8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	2,80 mg, 3,46% de rendimiento LCMS m/z = 445,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-

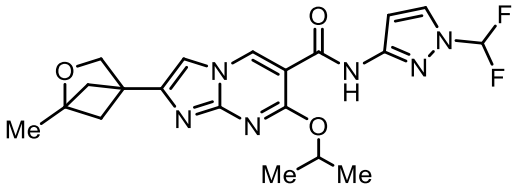
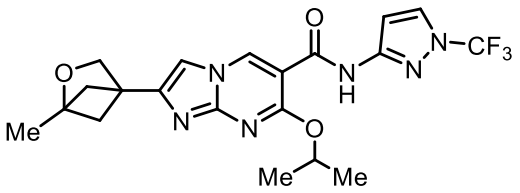
	 RCO_2H: ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 339). R-NH_2: pirazolo[1,5-a]piridin-7amina HPLC preparativa-F	d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,45-5,56 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 1H), 8,08-8,23 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)
349	8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 339). R-NH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-F	20 mg, 24,64% de rendimiento LCMS m/z = 446,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,73-1,86 (m, 3H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,53-5,62 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,56-8,67 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,09-9,18 (m, 1H), 9,93 (s, 1H)
350	7-(Metoximetil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	3,40 mg, 10,37% de rendimiento LCMS m/z = 383,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,07 (dd, 2H), 3,26 (s, 3H) 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,87 (s,

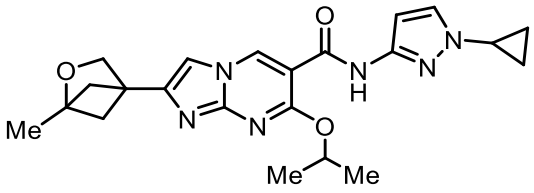
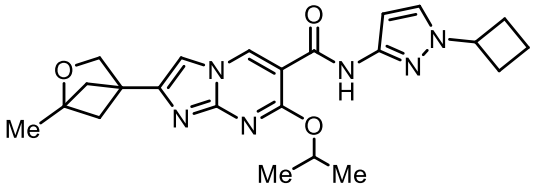
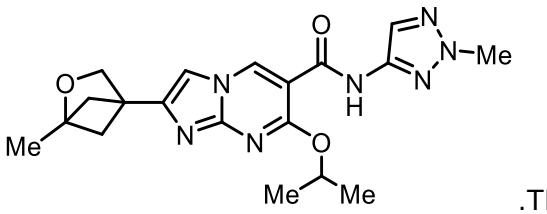
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 331). R-NH_2: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-F	1H), 9,18 (s, 1H), 9,17-9,17 (m, 1H), 11,02 (s, 1 H)
351	7-(Metoximetil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 331) . R-NH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2-ona HPLC preparativa-F	8,90 mg, 25,36% de rendimiento LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 4H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 3,30 (s, 3H) 3,49-3,59 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,99 (s, 1H)
352	7-(Metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(metoximetil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 331). R-NH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-F	8,0 mg, 21,53% de rendimiento LCMS m/z = 434,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (s, 3H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,07 (dd, 2H), 2,31-2,38 (m, 3H), 3,31 (s, 3H) 3,94 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,91-8,98 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,82 (s, 1H)
353	trifluoroacetato de N-(3-ciano-2-fluorofenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	3,10 mg, 4,50% de rendimiento LCMS m/z = 436,3 $[M+H]^+$

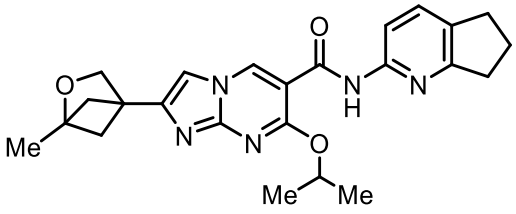
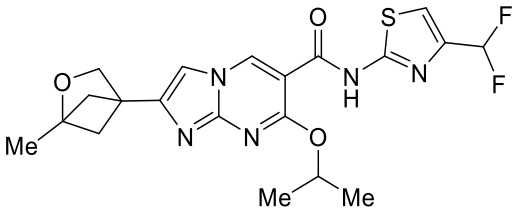
	 .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 3-amino-2-fluorobenzonitrilo HPLC preparativa-D	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,80 (dd, 2H), 2,06 (br d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,52 (spt, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,27 (s, 1H)
354	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: piridina-2-amina HPLC preparativa-F	14,3 mg, 28,8% de rendimiento LCMS m/z = 394,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,47 (d, 6H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,41-5,52 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 8,23 (br d, 1H), 8,39 (br d, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,46 (s, 1H)
355	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 6-metilpiridin-2-amina	3,5 mg, 3,4% de rendimiento LCMS m/z = 408,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43 (s, 3H), 1,47 (br d, 6H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 5,36-5,56 (m, 1H), 7,01-7,12 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,02 (br d, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,47 (s, 1H)

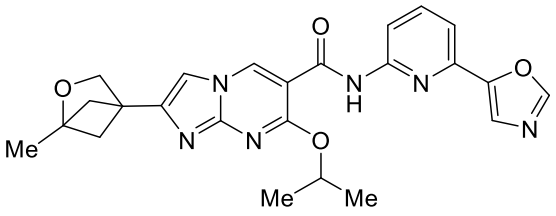
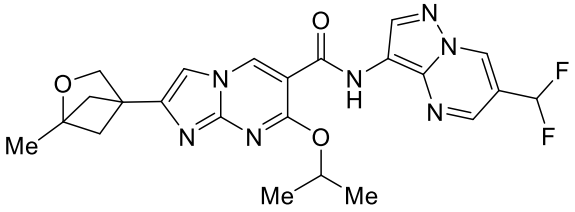
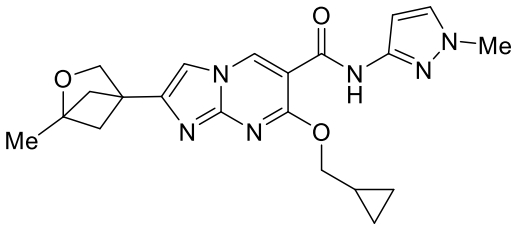
	HPLC preparativa-F	
356	trifluoroacetato de N-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 6-(1,1-difluoroetil)piridina-2-amina. HPLC preparativa-D	36,9 mg, 51,2% de rendimiento LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$
357	trifluoroacetato de N-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: N2,N2-dimetilpiridina-2,6-diamina. HPLC preparativa-D	4,10 mg, 5,94% de rendimiento LCMS m/z = 437,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42-1,46 (m, 3H), 1,53 (br d, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,94-3,10 (m, 4H), 3,48 (br d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,45-5,57 (m, 1H), 6,46 (br d, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,58 (t,1H), 7,82 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,19 (br s, 1H)
358	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	6,10 mg, 5,71% de rendimiento LCMS m/z = 424,3 [M+H]+ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,56 (d,

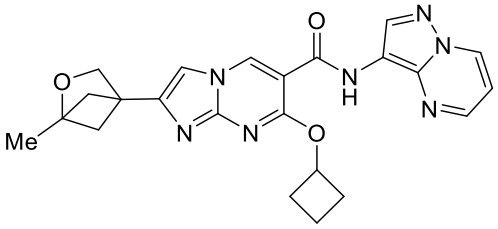
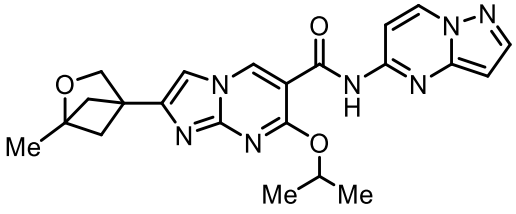
	 .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2-ona HPLC preparativa-D	6H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,89 (s,2H), 5,62 (spt, 1H), 6,35 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,76-7,99 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,69 (s, 1H)
359	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 6-tetrahidrofuran-3-ilpiridin-2-amina. HPLC preparativa-D	9,20 mg, 12,6% de rendimiento LCMS m/z = 464,3 $[M+H]^+$ RMN no disponible
360	N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	30,2 mg, 36,6% de rendimiento LCMS m/z = 415,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,55 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,96 (dd, 2H), 2,12 (br d, 2H), 3,70 (d, 3H), 4,08 (s, 2H), 5,79 (spt, 1H), 6,36 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,99 (s, 1H)

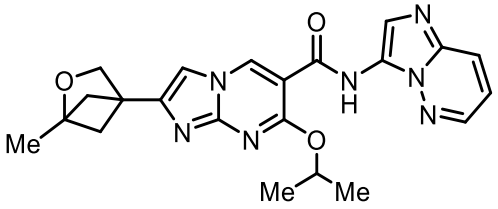
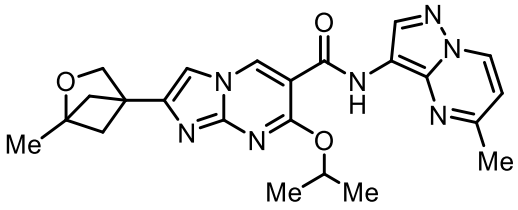
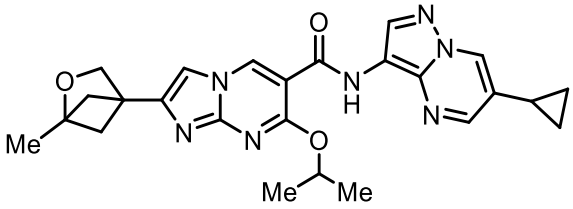
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: clorhidrato de 5-fluoro-1-metilpirazol-3-amina. HPLC preparativa-F	
361	N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 1-(difluorometil)pirazol-3-amina. HPLC preparativa-F	72,1 mg, 44,1% de rendimiento LCMS m/z = 433,6 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42-1,45 (m, 9H), 1,75 (dd, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 5,35-5,44 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,60-7,88 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,70 (br s, 1H)
362	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 1-(trifluorometil)pirazol-3-amina. HPLC preparativa-F	73,3 mg, 43,0% de rendimiento LCMS m/z = 451,5 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,46 (m, 9H), 1,75 (dd, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 5,38 (spt, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,91 (br s, 1H)
363	trifluoroacetato de N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	7,50 mg, 9,4% de rendimiento LCMS m/z = 423,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,91-1,04 (m, 4H), 1,44

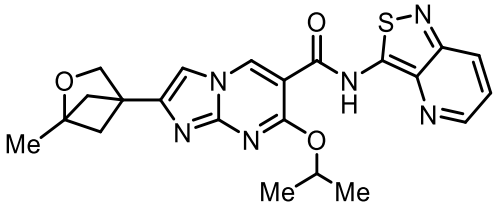
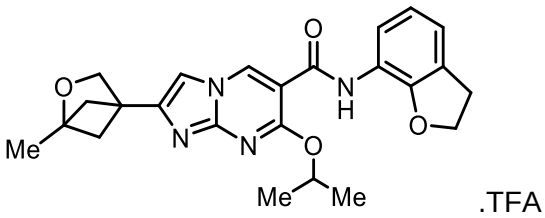
	 .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 1-ciclopropilpirazol-3-amina HPLC preparativa-D	(d, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 3,67 (tt, 1H), 3,91 (s, 2H), 5,37-5,47 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,80 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H)
364	trifluoroacetato de N-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 1-ciclobutilpirazol-3-amina HPLC preparativa-D	5,0 mg, 6,1% de rendimiento LCMS m/z = 437,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (d, 6H), 1,46 (d, 3H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,78 (quin, 1H), 5,42 (spt, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,70 (br s, 1H)
365	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	47,4 mg, 49,0% de rendimiento LCMS m/z = 398,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,39-1,48 (m, 9H), 1,75 (dd, 2H), 2,00 (dd, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 5,41 (spt, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,68 (s, 1H)

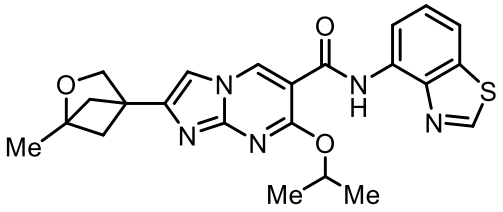
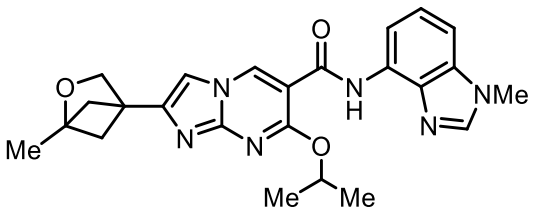
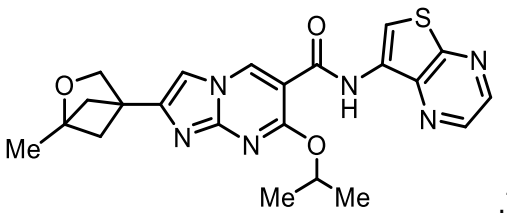
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 2-metiltriazol-4-amina HPLC preparativa-D	
366	trifluoroacetato de N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). R-NH_2: 6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b]piridina-2-amina. HPLC preparativa-D	19,2 mg, 22,2% de rendimiento LCMS m/z = 434,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,42-1,50 (m, 9H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 4H), 2,86-2,90 (m, 4H), 3,85-3,92 (m, 2H), 5,42-5,51 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,99 (br d, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,50 (br s, 1H)
367	N-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: R-NH_2: 4-(difluorometil)-1,3-tiazol-2-amina. HPLC preparativa-J	10,2 mg, 14,4% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 450,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 6,60-6,90 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)
368	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(oxazol-5-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	31,1 mg, 42,8% de rendimiento como un sólido blancuzco LCMS m/z = 461,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,65 (d,

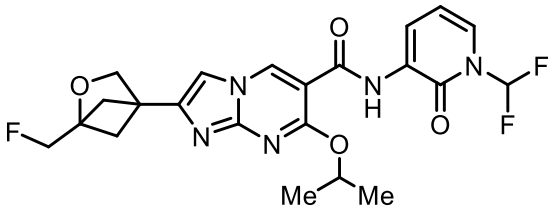
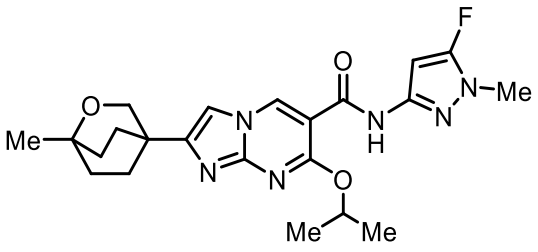
	 RCO_2H: RNH_2: trifluoroacetato de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina (Preparación X). HPLC preparativa-J	6H), 1,84-1,90 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,60-5,70 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)
369	N-(6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: R-NH_2: 6-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X) HPLC preparativa-J	15,6 mg, 20,5% de rendimiento como un sólido amarillo LCMS m/z = 484,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 5,80-5,90 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H)
370	7-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 314). RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina HPLC preparativa-J	35,5 mg, 50,9% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS /z = 460,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 0,50-0,57 (m, 2H), 0,70-0,82 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,38 (s,

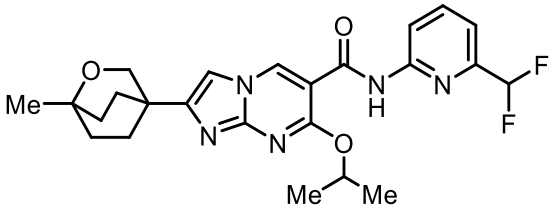
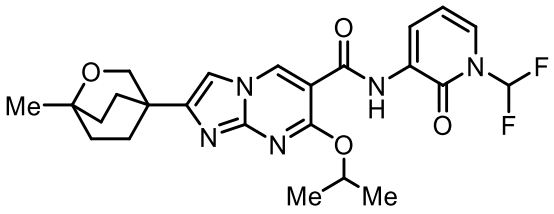
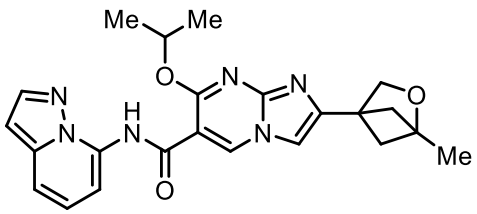
		1H)
371	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 313). RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-J	43,1 mg, 63,7% como un sólido verde LCMS m/z = 446,1 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,96 (dd, 2H), 1,99-2,06 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,44 (s, 1H)
372	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina. HPLC preparativa-F	22,10 mg, 27% de rendimiento LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,43-1,50 (m, 9H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 5,38-5,48 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,84 (s, 1H)
373	N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	75 mg, 54,9% de rendimiento LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,68 (d, 6H),

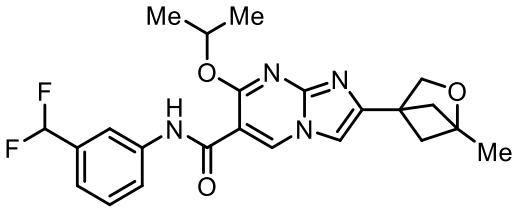
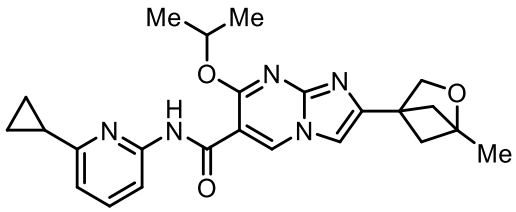
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: imidazo[1,2-b]piridazina-3-amina. HPLC preparativa-F	1,95-2,03 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,92 (spt, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,96-8,06 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,03 (s,1H)
374	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-F	11,5 mg, 10,2% LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,77 (dd, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,58 (spt, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,64-8,69 (m, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,31 (s, 1H)
375	N-(6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128).	5,5 mg, 9,2% de rendimiento LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,86-0,95 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,76 (dd, 2H), 2,01 (dd, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 5,55 (spt, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,44-8,91 (m, 2H), 9,45 (s, 1H) 10,31 (s, 1H).

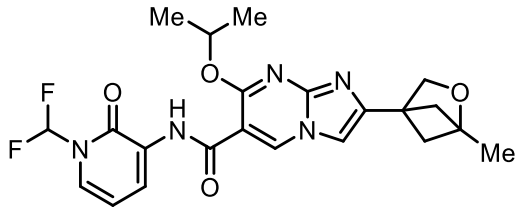
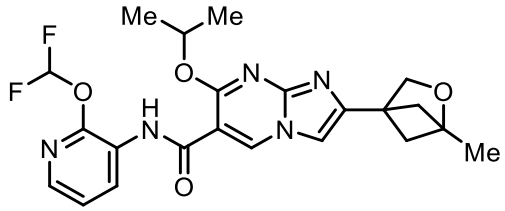
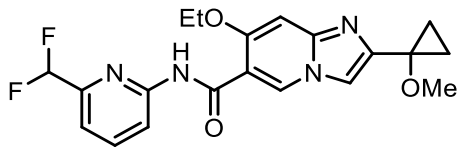
	RNH_2: diclorhidrato de 6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	
376	7-isopropoxi-N-(isotiazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: isotiazolo[4,3-b]piridina-3-amina. HPLC preparativa-F	2,2 mg, 1,94% de rendimiento LCMS m/z = 451,1 $[M+H]+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,78 (dd, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,56-5,61 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H)
377	trifluoroacetato de N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 2,3-dihidrobenzofuran-7-amina HPLC preparativa-D	5,3 mg, 6,1% de rendimiento LCMS m/z = 435,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,52 (d, 6H), 1,76-1,86 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,48 (br d, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,69 (t, 2H), 5,53-5,66 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,94 (s, 1H)
378	N-(benzo[d]tiazol-4-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	3,4 mg, 6% de rendimiento LCMS m/z = 450,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,62 (d,

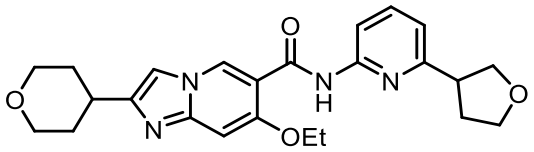
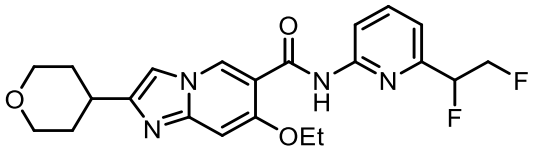
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 1,3-benzotiazol-4-amina HPLC preparativa-F	6H), 1,77 (dd, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,71 (spt, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89-8,00 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,23 (s, 1H)
379	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 1-metilbenzimidazol-4-amina HPLC preparativa-D	48,6 mg, 45,9% de rendimiento LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,02 (dd, 2H), 3,89 (d, 5 H), 5,69 (spt, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,27 (t, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,86 (s, 1H)
380	trifluoroacetato de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(tieno[2,3-b]pirazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	10,9 mg, 10,2% de rendimiento LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 1,78 (dd, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,65 (spt, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,51-8,65 (m, 1H), 8,77-8,92 (m, 2H), 9,58 (s, 1H), 11,00 (s,

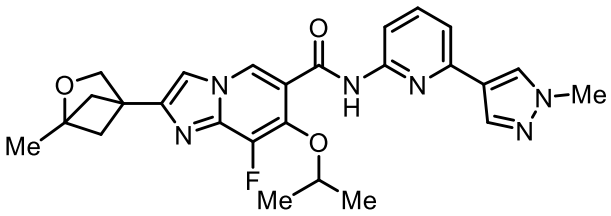
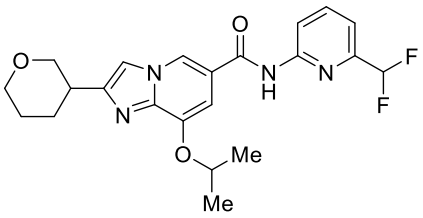
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: tieno[2,3-b]pirazin-7-amina HPLC preparativa-D	1H)
381	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 311) RNH_2: 3-amino-1-(difluorometil)piridina-2-ona. HPLC preparativa-F	51,6 mg, 48,3% de rendimiento LCMS m/z = 478,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,54 (d, 6H), 1,83-1,90 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,65-4,77 (m, 2H), 5,57-5,67 (m, 1H), 6,57 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,87-8,18 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,63 (s, 1H)
382	N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 359). RNH_2: 5-fluoro-1-metilpirazol-3-amina. HPLC preparativa-F	26,6 mg, 21% de rendimiento LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 4H), 2,17-2,30 (m, 2H) 3,70 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 5,74-5,89 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,00 (s, 1H)
383	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	47,8 mg, 35,3% de rendimiento LCMS m/z = 472,2 $[M+H]^+$

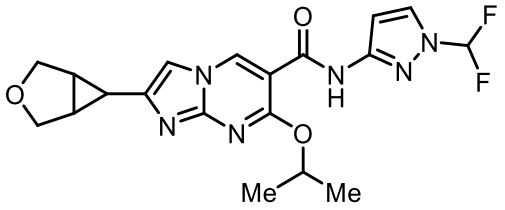
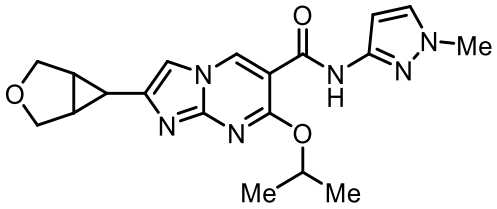
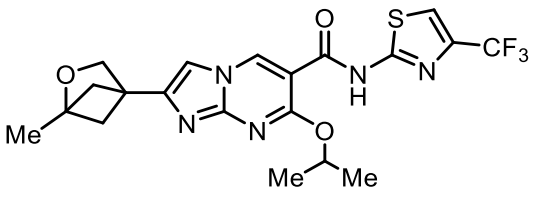
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 359). RNH_2: clorhidrato de 6-(difluorometil)piridina-2-amina. HPLC preparativa-F	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (s, 3H), 1,61 (d, 6H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 2H) 4,13 (s, 2H), 5,81 (spt, 1H), 6,37-6,72 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,45 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)
384	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 359). RNH_2: 3-amino-1-(difluorometil)piridina-2-ona. HPLC preparativa-F	66,40 mg, 47,52% de rendimiento LCMS m/z = 488,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,10 (s, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 4H), 2,08-2,19 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,80 (spt, 1H), 6,32 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,52-7,91 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,70 (s, 1H)
385	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	2,1 mg, 3% LCMS m/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,03 (dd, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,75 (quin, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (d, 1H) 8,17 (d, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

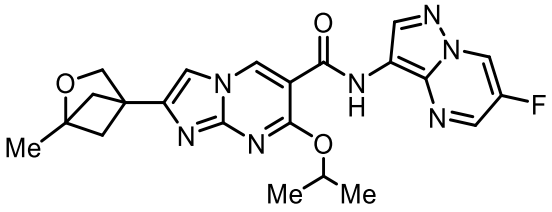
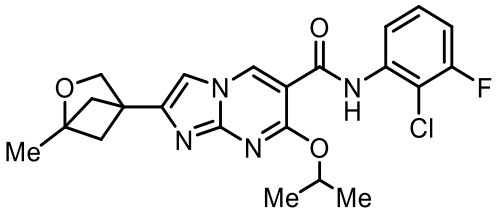
	a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: pirazolo[1,5-a]piridin-7-amina HPLC preparativa-F	
386	N-(3-(difluorometil)fenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 3-(difluorometil)anilina HPLC preparativa-F	44,8 mg, 54% LCMS m/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,39-1,51 (m, 10H), 1,80 (dd, 2H), 2,06 (br d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,34-5,48 (m, 1H), 6,91-7,25 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (br d, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H).
387	N-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 6-ciclopropilpiridin-2-amina HPLC preparativa-F	4,0 mg, 5% LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,86-1,01 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,51 (br d, 5H), 1,79 (dd, 2H), 1,96-2,17 (m, 3H), 5,40-5,59 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,65-7,79 (m, 1H), 7,94 (br d, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H).
388	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	43 mg, 60% LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,77 (dd, 2H), 2,01 (dd,

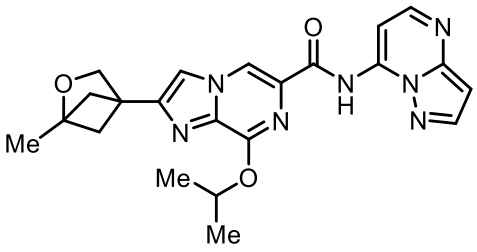
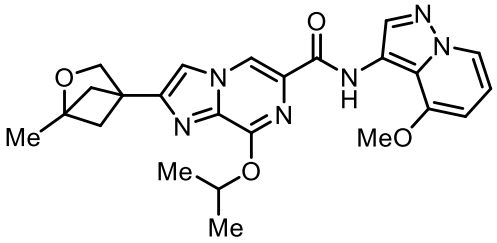
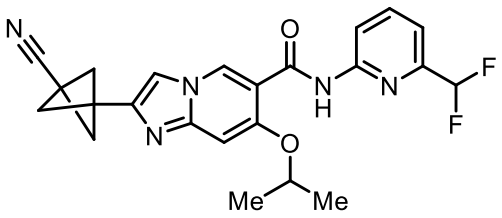
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 3-amino-1-(difluorometil) piridin-2-ona. HPLC preparativa-F	2H), 3,88 (s, 2H), 5,62 (t, 1H), 6,57 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86-8,23 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).
389	N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina. HPLC preparativa-F	16,2 mg, 22% LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,44 (s, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,76 (dd, 2H), 2,01 (dd, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,57-5,77 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,61-8,28 (m, 1H), 7,99-8,12 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).
390	clorhidrato de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .HCl RCO_2H: ácido 7-etoxi-2-(1-metoxiciclopropil) imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 301). RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina HPLC preparativa-A, 20-40%.	30 mg, 5,1% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 403,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 1,16-1,18 (m, 2H), 1,22-1,24 (m, 2H), 1,64 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,34-4,39 (m, 2H), 6,47-6,75 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,10 (s, 1H)

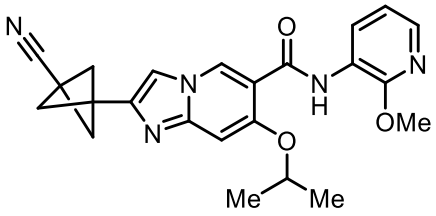
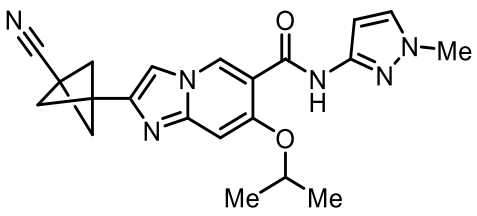
391	clorhidrato de 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .HCl RCO_2H: ácido 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 360) RNH_2: 6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina HPLC preparativa-D, 22-42%.	6 mg, 7% de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 437,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50-1,60 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,00- 4,20 (m, 4H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50 (q, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 9,23 (s, 1H)
392	clorhidrato de N-(6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)-7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .HCl RCO_2H: ácido 7-etoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 360) RNH_2: 6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-amina (Preparación X) HPLC preparativa-D, 22-42%.	21 mg, 13% de rendimiento, como un sólido blancuzco. LCMS m/z = 431,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,60-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 2H), 5,60-5,80 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,30-8,40 (m, 1H), 9,22 (s, 1H)
393	8-Fluoro-7-isopropoxi-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-	35,1 mg, 48% LCMS m/z = 491,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-

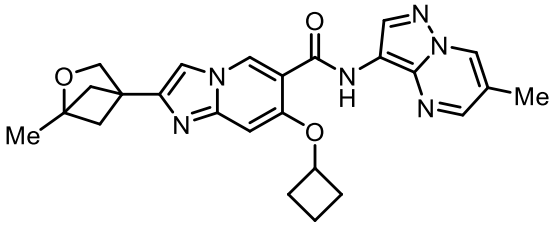
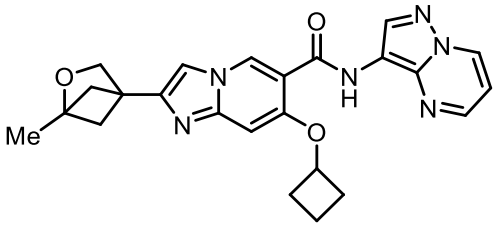
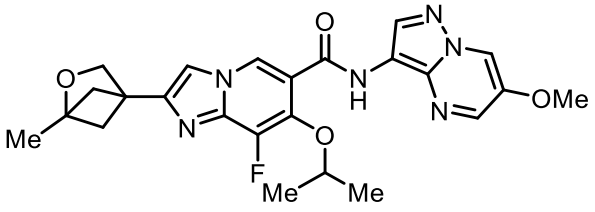
	a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127) RNH_2: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (Preparación X) HPLC preparativa-K, 42-72%	d_4) δ: 1,51 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,94-5,00 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (s, H), 8,08-8,12 (m, 2H), 8,99 (s, 1H),
394	N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 303). RNH_2: 6-(difluorometil)piridin-2-amina HPLC preparativa-K, 47-68%	10 mg, 7,1% LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,38 (d, 6H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,78-1,79 (m, 1H), 2,06-2,07 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,84-3,87 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 7,07-6,80 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 11,12 (s, 1H)
395	2-(3-Oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	12,3 mg, 17,7% LCMS m/z = 419,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,57 (s, 6H), 1,94 (t, 1H), 2,26 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 5,75-5,81 (m, 1H), 6,95-7,23 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,02

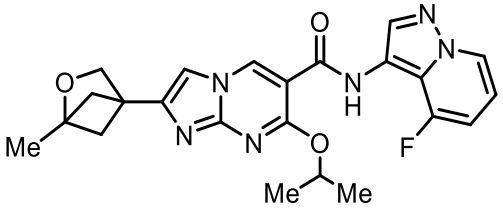
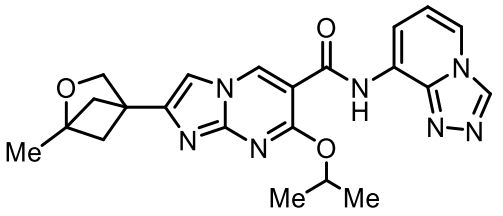
	 RCO_2H: ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 362). RNH_2: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina HPLC preparativa-K, 32-62%	(s, 1H)
396	Formiato de 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  $.HCO_2H$ RCO_2H: ácido 2-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 362). RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina HPLC preparativa-C, 23-44%	15 mg, 23,8% LCMS m/z = 383,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,57 (d, 6H), 1,94 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 3,83-3,86 (m, 5H), 4,02 (d, 2H), 5,74-5,81 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H)
397	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128).	19,3 mg, 32,8% LCMS m/z = 468,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,60-5,70 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

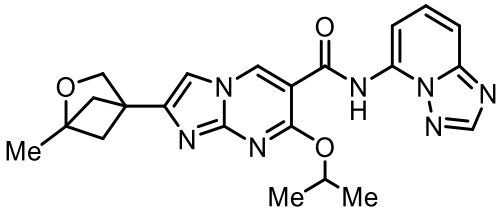
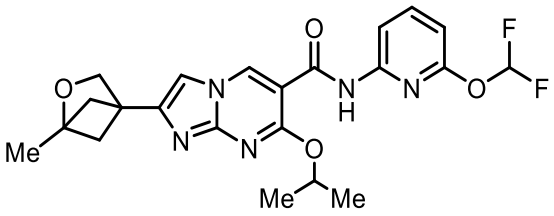
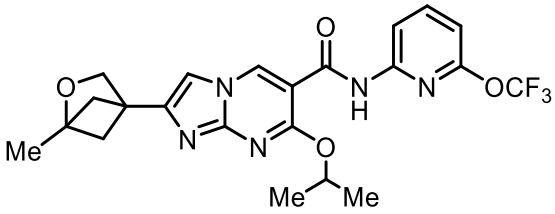
	RNH_2: 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina. HPLC preparativa-K, 42-72%	
398	N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X) HPLC preparativa-H, 45-72%	13 mg, 24,7% LCMS m/z = 452,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ : 1,50 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,00-9,10 (m, 1H), 9,40 (s, 1H)
399	N-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 2-cloro-3-fluoroanilina HPLC preparativa-I, 49-69%	27,2 mg, 8,8% LCMS m/z = 445,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,80-5,90 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)
400	8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	10,1 mg, 24,6% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

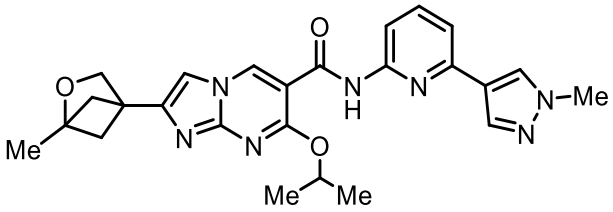
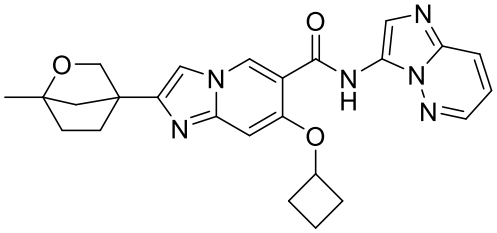
	 RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico como el ácido carboxílico de partida (Preparación 305) RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina HPLC preparativa-K, 35-65%	δ: 1,55 (s, 3H), 1,69 (d, 6H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,12-2,14 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,80-5,84 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
401	8-isopropoxi-N-(4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 305) RNH_2: 4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (Preparación X). HPLC preparativa-K, 36-66%	22,8 mg, 52,1% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 463,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,63 (d, 6H), 2,02-2,02 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,77-5,83 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)
402	2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-	13,5 mg, 23,1% de rendimiento como un sólido amarillo LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,57 (d, 6H), 2,61 (s, 6H), 4,95-5,00 (m, 1H), 6,48-6,72 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,67

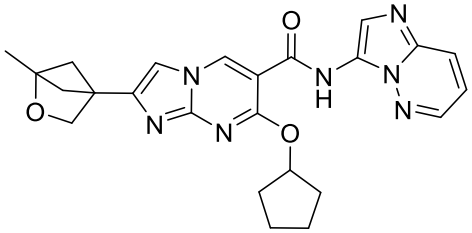
	1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 304) RNH_2: (6-difluorometil)piridina-2-amina. HPLC preparativa-K, 43-73%	(s,1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).
403	2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 304) RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina HPLC preparativa-K, 40-70%	13,3 mg, 24% de rendimiento como un sólido marrón LCMS m/z = 418,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,59 (d, 6H), 2,62 (s, 6H), 4,09 (s, 3H), 5,08-5,02 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,70 (s,1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 8,78-8,80 (m, 1H), 9,15 (s, 1H)
404	2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 304). RNH_2: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-K, 29-59%	12,3 mg, 24% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 391,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) : 1,54 (d, 6H), 2,60 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,92-4,97 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,96 (s,1H), 7,51 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)
405	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	20 mg, 28,7% de rendimiento como un sólido amarillo LCMS m/z = 459,2 $[M+H]^+$

	 RCO_2H: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 343) RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. HPLC preparativa-K, 32-62%	^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 3H), 1,77-2,09 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,60-2,72 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,90-4,97 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,52 (s, 1H)
406	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 343) RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-K, 27-57%	30,0 mg, 44,3% de rendimiento como un sólido amarillo LCMS m/z = 445,0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,77-2,09 (m, 6H), 2,60-2,72 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,92-4,96 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)
407	8-Fluoro-7-isopropoxi-N-(6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclobutoxi-8-fluoro-2-(1-metil-	17,1 mg, 22,8% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 481,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 10,52 (s, 1H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,12-2,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,03-5,10 (m, 1H), 7,48 (d, 1H),

	2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 321) RNH_2: 6-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación X). HPLC preparativa-K, 33-63%	8,16 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)
408	N-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: 4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-amina. HPLC preparativa-K, 32-62%	31,1 mg, 43,8% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,57 (d, 6H), 1,95-1,98 (m, 2H), 2,10-2,12 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 5,94-5,99 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,13 (s, 1H)
409	N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-amina. HPLC preparativa-J	12,0 mg, 18,5% de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,70 (d, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 5,74-5,82 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,40 (s, 1H)
410	N-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	10 mg, 17% como un sólido blanco LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$

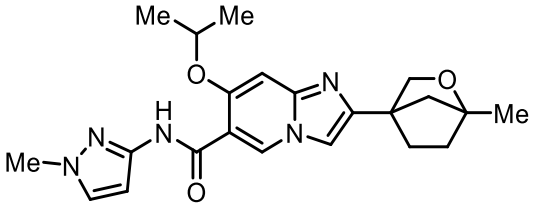
	 RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina. HPLC preparativa-J, 30-60%	^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,51 (s, 3H), 1,71 (d, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,90-5,83 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,48 (s, 1H)
411	N-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128). RNH_2: (6-difluorometoxi)piridin-2-amina. HPLC preparativa-K, 42-72%	17,3 mg, 29,9% como un sólido blancuzco LCMS m/z = 460,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500MHz, MeOH-d_4): 1,50 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 5,63-5,69 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,37 (s, 1H)
412	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(trifluorometoxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128).	31,1 mg, 43,8% como un sólido blanco LCMS m/z = 478,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54 (s, 3H), 1,59 (d, 6H), 10,55 (s, 1H), 1,95-1,97 (m, 2H), 2,09-2,11 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 9,19 (s, 1H)

	RNH_2: (6-trifluorometoxi)piridin-2-amina. HPLC preparativa-K, 55-85%	
413	7-isopropoxi-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128) . RNH_2: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina. HPLC preparativa-C	LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,66 (br d, 6H), 1,87 (dd, 2H), 2,12 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,83-5,59 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 9,38 (s, 1H)
649	7-ciclobutoxi-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-C: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico RNH_2: imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina	0,9 mg, 1,3% de rendimiento. LCMS m/z = 459,2 $[M+H]^+$
650	7-(ciclopentiloxi)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	1,6 mg, 2,3% LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$

	 RCO_2H: ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico $R\text{-}NH_2$: imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina HPLC preparativa-J	

** = la reacción se agitó a 80°C durante 12 h

Ejemplo 414: 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



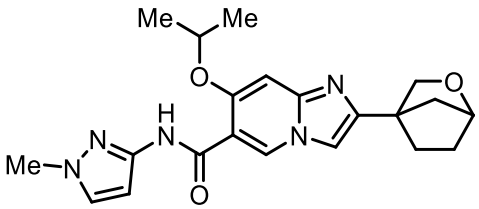
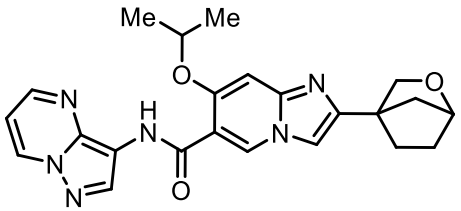
A ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) (88,8 mg, 0,199 mmol, 2NaCl) y 1-metilpirazol-3-amina (42 mg, 0,432 mmol) se le agregó HATU (120 mg, 0,315 mmol) y DIPEA (139 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. Tratamiento pequeño: la reacción se dividió entre EtOAc/salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante columna de fase normal (SiO_2, EtOAc 100% a EtOAc/EtOH 3/1) para obtener 1-(7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona como un sólido blanco (66 mg, 81%). LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,93-5,05 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,73-2,30 (m, 6H), 1,58 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

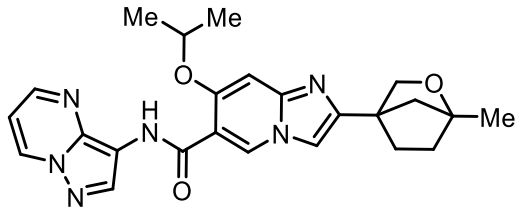
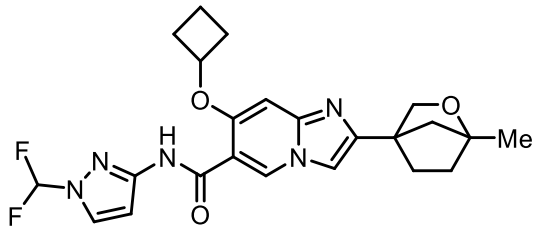
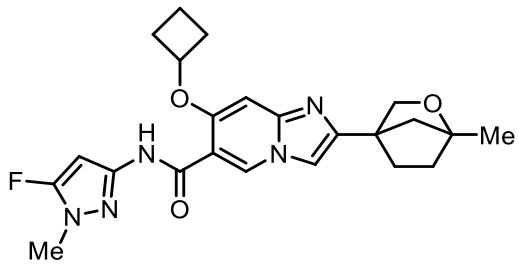
Ejemplos 415-429.

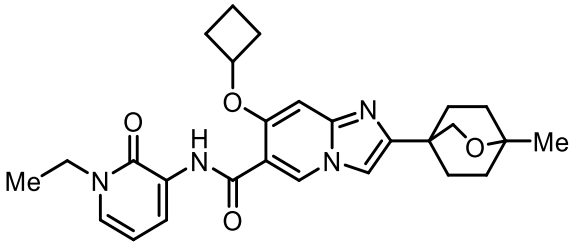
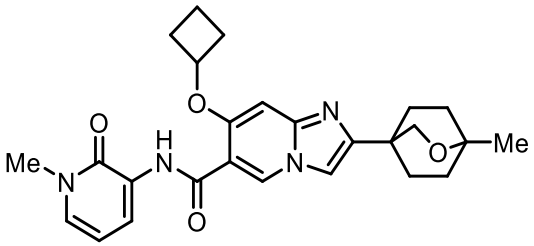
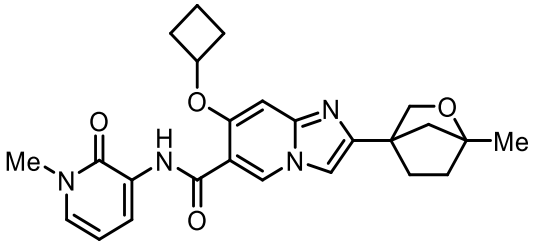
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico (RCO_2H) y la amina adecuados mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 414.

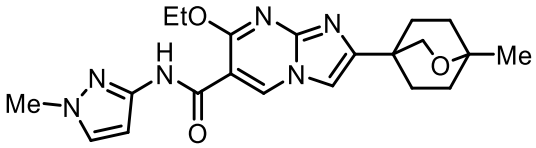
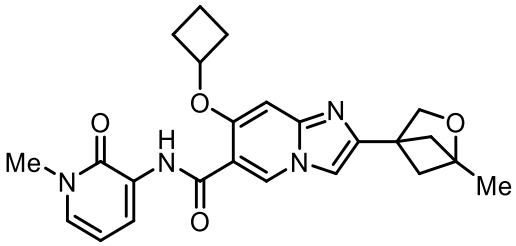
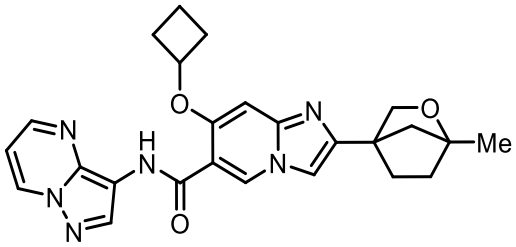
RCO_2H-A: ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298); RCO_2H-B: ácido 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 348); ácido C: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-

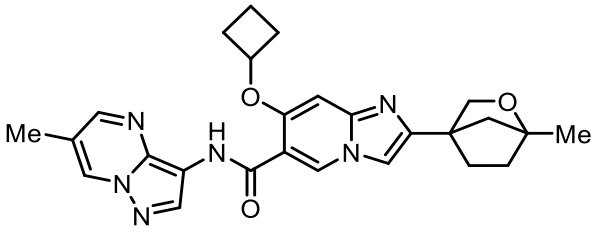
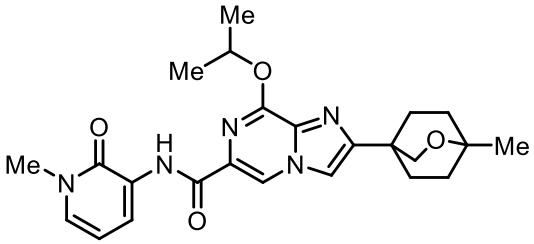
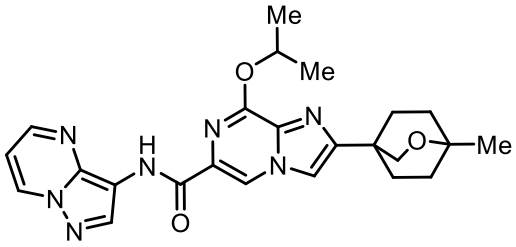
2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 296); ácido D: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 297); ácido E: ácido 7-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 356); ácido F: ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 343); ácido G: ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 354).

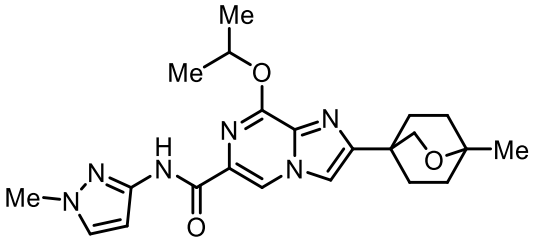
Ej. n.º	Nombre/Estructura/RCO_2H	Datos
415	2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-B; RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina	73 mg, 94% LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,83-2,21 (m, 6H), 1,58 (d, 6H).
416	2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-B; RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	64,9 mg, 75% LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,87 (td, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H), 1,78-2,20 (m, 6H), 1,66 (d, 6H).
417	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	66 mg, 81% LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,16 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 5,06 (td, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,95 (d, 1H), 1,78-2,27 (m, 6H),

	 RCO_2H-A; RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	1,67 (d, 6H), 1,49 (s, 3H).
418	7-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-C;–RNH_2: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina	5 mg, 56% LCMS m/z = 458,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23-7,60 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,02 (quin, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,93 (d, 1H), 2,59-2,75 (m, 2H), 2,31-2,49 (m, 2H), 1,76-2,23 (m, 9H), 1,48 (s, 3H).
419	7-ciclobutoxi-N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-C; RNH_2: 5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-amina	6 mg, 68% LCMS m/z = 440,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,01 (quin, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,70 (d, 3H), 2,60-2,76 (m, 2H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,78-2,24 (m, 8H), 1,48 (s, 3H).
420	7-ciclobutoxi-N-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	33 mg, 70% LCMS m/z = 477,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,01 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,19-6,38 (m, 1H),

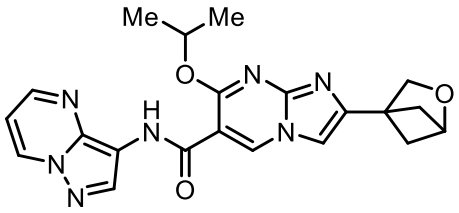
	 RCO_2H-D; RNH_2: 3-amino-1-etilpiridin-2(1H)-ona	4,92 (t, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 2,48-2,64 (m, 4H), 1,67-2,14 (m, 10H), 1,29 (t, 3H), 1,05 (s, 3H).
421	7-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-D; RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona	44 mg, 72% LCMS m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,99 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 4,90 (quin, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,39-2,62 (m, 4H), 1,59-2,14 (m, 10H), 1,05 (s, 3H).
422	7-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-C; RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona	94 mg, 76% LCMS m/z = 449,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 10,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,40 (t, 1H), 5,05 (quin, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,6-2,7 (m, 4H), 1,8-2,3 (m, 8H), 1,48 (s, 3H).
423	7-etoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	25 mg, 58% LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,30 (s, 1H), 7,4-7,7 (m, 2H),

	 RCO_2H-E; RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina	6,70 (d, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,59 (t, 3H), 1,16 (s, 3H).
424	7-ciclobutoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-F; RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona	39 mg, 66% LCMS m/z = 435,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 10,78 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,3-6,5 (m, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,5-2,8 (m, 4H), 1,8-2,2 (m, 5H), 1,53 (s, 3H).
425	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H-C; RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	80 mg, 87% LCMS m/z = 459,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,10 (quin, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,94 (d, 1H), 2,54-2,79 (m, 4H), 1,78-2,26 (m, 8H), 1,48 (s, 3H).
426	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	73 mg, 94% LCMS m/z = 473,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,94 (d,

	 RCO_2H-C; RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	1H), 2,5-2,8 (m, 4H), 2,40 (d, 3H), 2,1-2,3 (m, 3H), 1,8-2,0 (m, 5H), 1,48 (s, 3H).
427	8-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H-G; RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona	22 mg, 45% LCMS m/z = 452,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,79 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 5,77 (quin, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,7-2,3 (m, 8H), 1,60 (d, 6H), 1,17 (s, 3H).
428	8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  RCO_2H-G; RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina	36 mg, 72% LCMS m/z = 462,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,91 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,88 (quin, 1H), 4,12 (t, 2H), 1,8-2,3 (m, 8H), 1,59 (d, 6H), 1,17 (s, 3H).
429	8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida	8 mg, 17% LCMS m/z = 425,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H),

	 RCO_2H-G; RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina	7,56 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,84 (td, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,8-2,3 (m, 8H), 1,57 (d, 6H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 430: 2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida

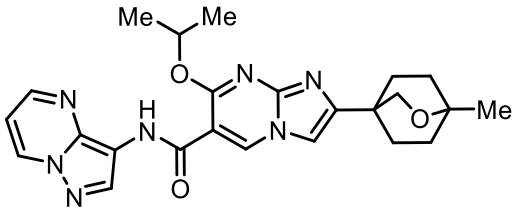
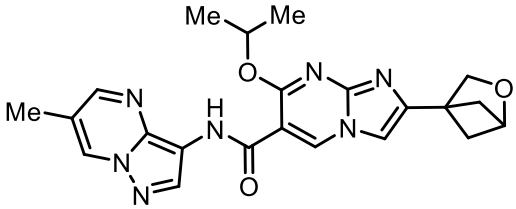
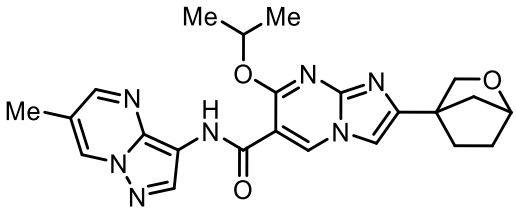


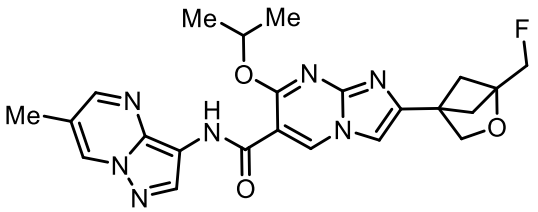
Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etanona (15,6 mg, 0,076 mmol), 2-amino-4-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 373, 14,8 mg, 0,047 mmol) y $NaHCO_3$ (12,8 mg, 0,152 mmol,) en MeCN (0,6 mL) y Tolueno (0,4 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en SiO_2 (12 g, EtOAc 100%) para obtener 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido amarillo (5,8 mg, 29%). LCMS m/z = 420,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,40 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,66 (d, 6H).

Ejemplos 431-434

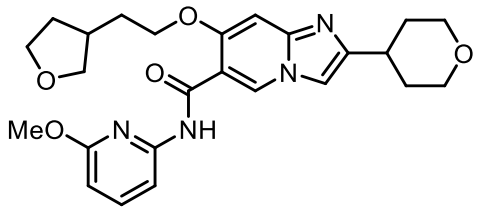
Los compuestos del título se prepararon a partir de la aminopirimidina adecuada (R-NH_2) y el haluro adecuado (R-Hal) mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 430.

Ej. n.º	Nombre/Estructura//R-NH_2/R-Hal	Datos
431	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida	7,8 mg, 33% LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,40 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (dd,

	 R-NH_2: 2-amino-4-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 373). R-Hal: 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)etan-1-ona (Preparación 167).	1H), 7,55 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,75 (quin, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,25-1,78 (m, 9H), 1,67 (d, 6H), 1,17 (s, 3H).
432	2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  R-NH2: 2-amino-4-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 374). R-Hal: 1-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 168).	13 mg, 51% LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,76 (quin, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,43 (d, 3H), 2,28 (d, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,68 (d, 6H).
433	2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  R-NH2: 2-amino-4-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 374). R-Hal: 1-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-2-	8 mg, 16% LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,76 (quin, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 2,43 (d, 3H), 1,8-2,2 (m, 6H),

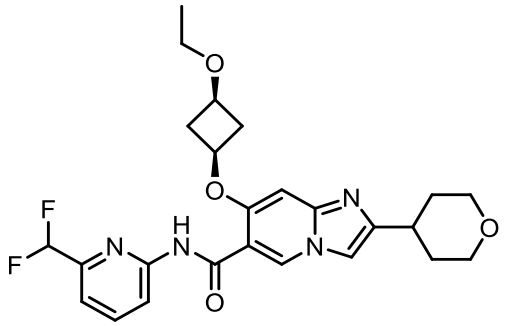
	bromoetan-1-ona (Preparación 170).	1,68 (d, 6H).
434	2-(1-(Fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida  R-NH2: 2-amino-4-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 374). R-Hal: 2-bromo-1-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etan-1-ona (Preparación 166).	46 mg, 25% LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,74-5,84 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 1,71 (d, 6H).

Ejemplo 435: N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



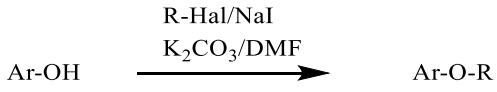
Se agregó K_2CO_3 (37,8 mg, 0,27 mmol) y NaI (7,1 mg, 0,05 mmol) a 7-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 385, 39,5 mg, 0,09 mmol) y 3-(2-bromoetil)tetrahidrofuran (28,8 mg, 0,16 mmol) y se disolvieron en DMF (1 mL) y la mezcla resultante se calentó por agitación durante 8 h a 90 °C. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO, se acidificó con ácido acético y se purificó mediante HPLC preparativa-E (gradiente: 40-90%) para obtener N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (26,7 mg, 53%). LCMS m/z = 467,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 436: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((1s,3s)-3-etoxiciclobutoxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



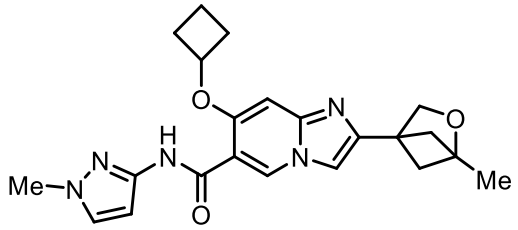
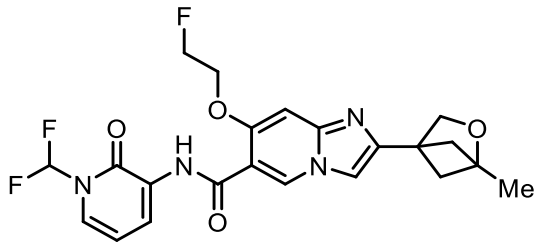
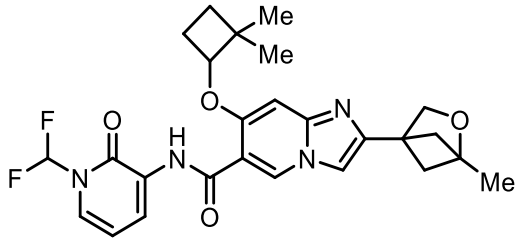
K_2CO_3 (42,6 mg, 0,31 mmol) se agregó a N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 386, 39,9 mg, 0,10 mmol) y (1r,3r)-1-bromo-3-etoxiciclobutano (27,6 mg, 0,15 mmol) y se disolvieron en DMF seco (1 mL) y la mezcla resultante se calentó con agitación durante 8 h a 90 °C. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO, se acidificó con ácido acético y se purificó mediante HPLC preparativa-E (gradiente: 40-90%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((1s,3s)-3-etoxiciclobutoxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (11,4 mg, 22%). LCMS m/z = 487,0 $[M+H]^+$.

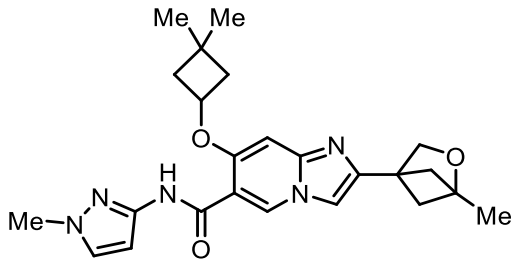
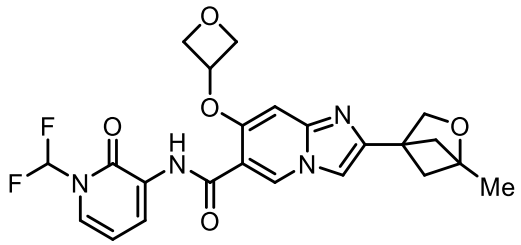
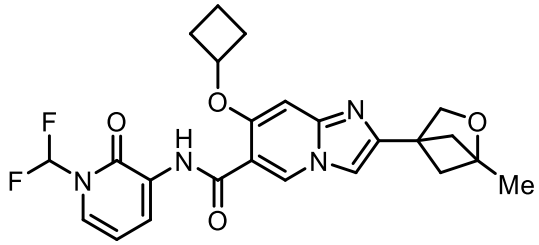
Ejemplos 437-47

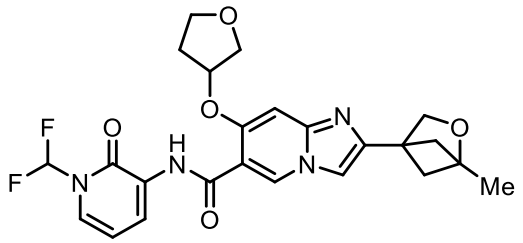
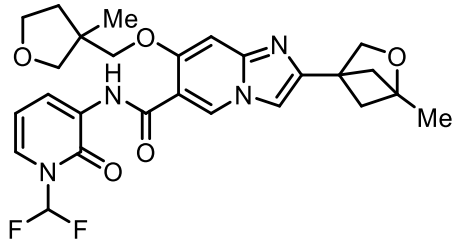
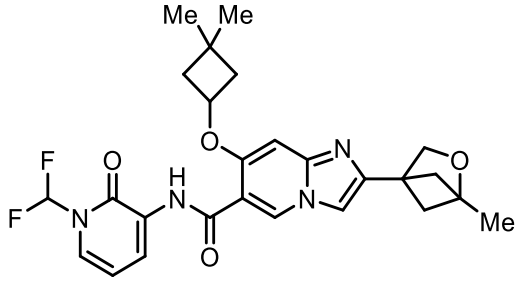


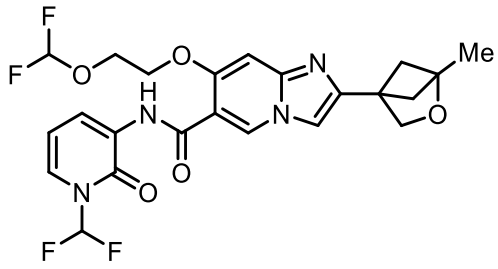
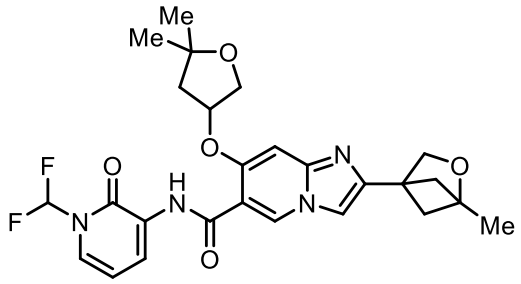
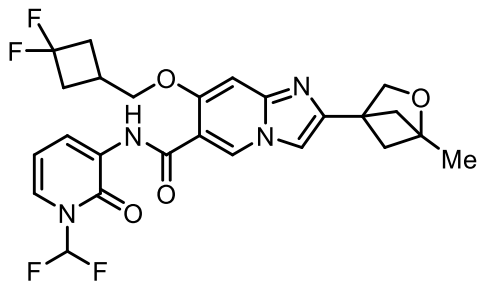
Todas las síntesis se realizaron en una estala de producto de 100 mg. Los compuestos del título se prepararon en una escala de producto de 100 mg mediante el uso de un protocolo de biblioteca de una sola etapa. Se agregó K_2CO_3 (3,0 equiv.) y NaI (0,5 equiv.) al andamiaje adecuado (ArOH, 1 equiv.) y haluro de alquilo (R-Hal, 1,2 equiv.) en DMF y la mezcla resulyante se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO, se acidificó con ácido acético y se purificó mediante HPLC preparativa-G (gradiente 0-100% mediante el uso de un gradiente optimizado para cada compuesto para obtener los compuestos del título.

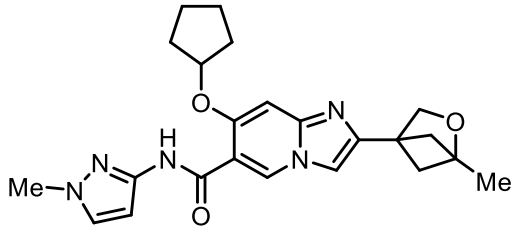
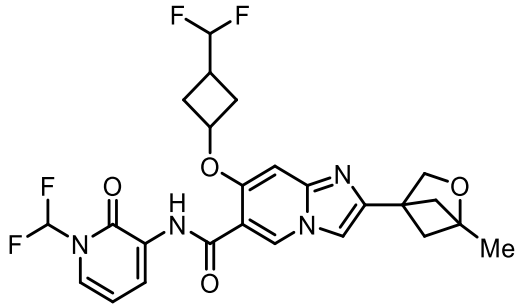
ArOH-1: 7-hidroxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 387); ArOH-2: N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-hidroxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 388); ArOH-3: 2-ciclopropil-7-hidroxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 389); ArOH-4: 2-ciclopropil-7-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 390); ArOH-5: 2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 391); ArOH-6: 2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Preparación 393)

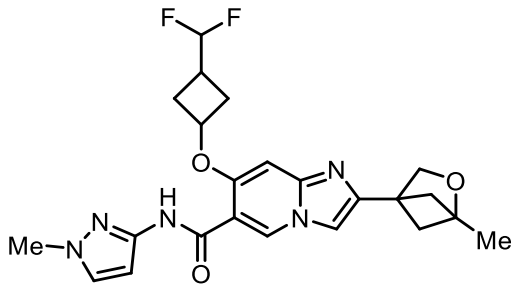
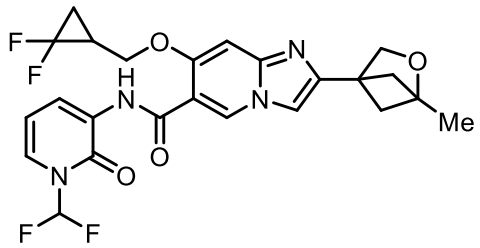
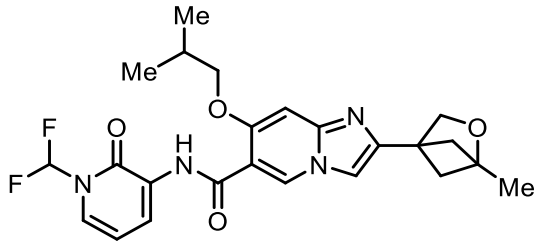
Ej. n.º	Nombre/Estructura/Reactivos	Rendimiento/Datos
437	7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-1. RHal: bromociclobutano	9,7 mg, 9,7% LCMS m/z = 408,2 $[M+H]^+$
438	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 1-bromo-2-fluoroetano	Rendimiento: 4,9 mg, 4,9% LCMS m/z = 463,0 $[M+H]^+$
439	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(2,2-dimetilciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 2-bromo-1,1-dimetilciclobutano	Rendimiento: 9,4 mg, 9,4% LCMS m/z = 499,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,60 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,54 (t, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).
440	7-(3,3-Dimetilciclobutoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-	Rendimiento: 5,6 mg, 5,6% LCMS m/z = 436,2 [M+H]+

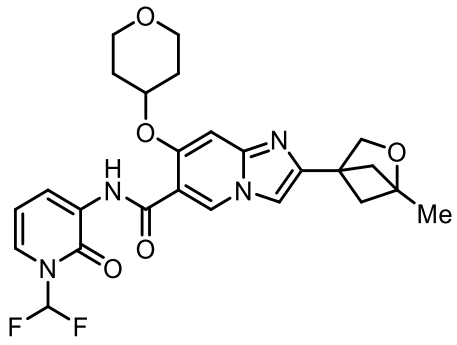
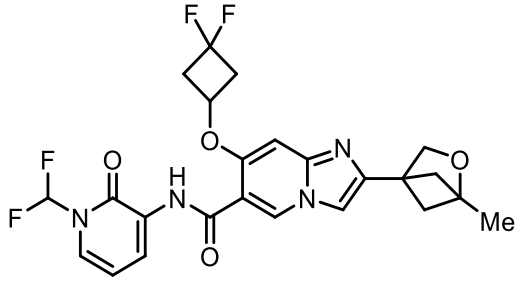
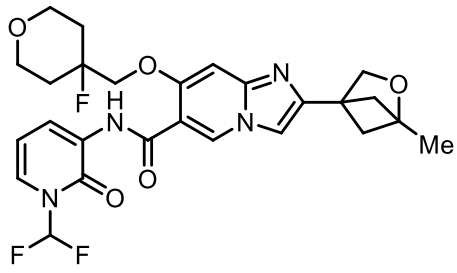
	oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-1 RHal: 3-bromo-1,1-dimetilciclobutano	
441	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(oxetan-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 3-bromooxetano	Rendimiento: 7,9 mg, 7,9% LCMS m/z = 473,1 [M+H]+
442	7-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: bromociclobutano	Rendimiento: 7,3 mg, 7,3% LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
443	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)imidazo[1,2-	Rendimiento: 6,8 mg, 6,8% LCMS m/z = 487,2 [M+H]+

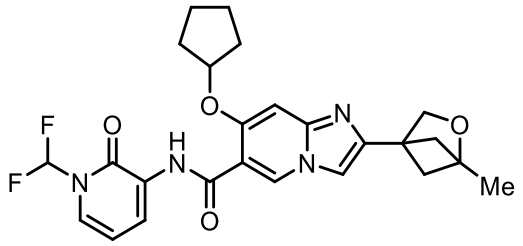
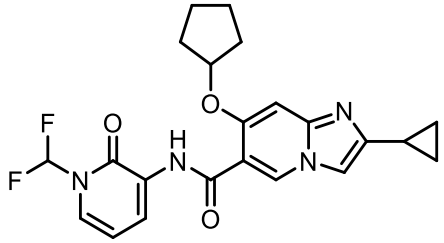
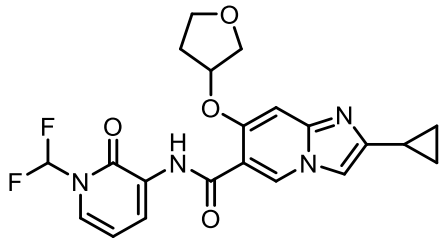
	a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 3-bromotetrahidrofurano	
444	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 3-(bromometil)-3-metiltetrahidrofurano	Cantidad: 8,3 mg, 8,3% LCMS m/z = 515,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,00 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,55-8,45 (m, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
445	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(3,3-dimetilciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 3-bromo-1,1-dimetilciclobutano	Rendimiento: 15,5 mg, 15,5% LCMS m/z = 499,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,79 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,40 (t, 1H), 4,93-4,80 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,26 (s, 4H), 1,23 (s, 3H).
446	7-(2-(difluorometoxi)etoxi)-N-(1-	Rendimiento: 16,2 mg, 16,2%

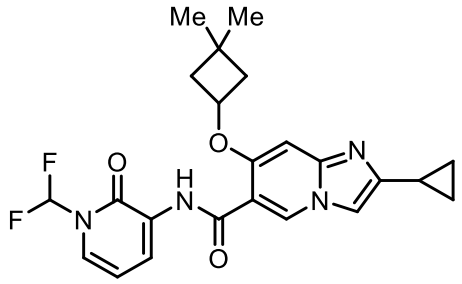
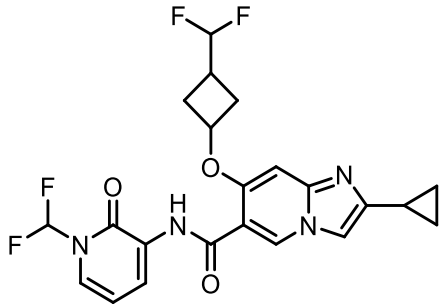
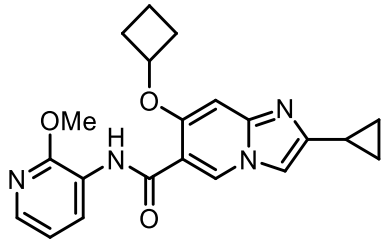
	(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 1-bromo-2-(difluorometoxi)etano	LCMS m/z = 511,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,62 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63-8,52 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,57-6,11 (m, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).
447	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 4-bromo-2,2-dimetiltetrahidrofurano	Rendimiento: 11,8 mg, 11,8% LCMS m/z = 515,1 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71-8,54 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 5,24-5,06 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
448	7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 	Rendimiento: 19,1 mg, 19,1% LCMS m/z = 521,1 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,03-1,93

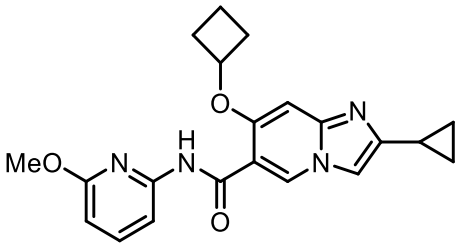
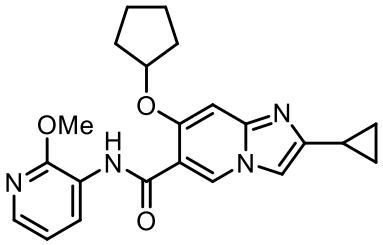
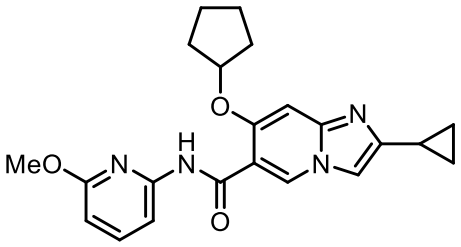
	ArOH-2 RHal: 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano	(m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).
449	7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-1 RHal: bromociclopentano	Rendimiento: 11 mg, 11% LCMS m/z = 422,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,20 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,05 – 4,96 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 6H), 2,00-1,91 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).
450	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(3-(difluorometil)ciclobutoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 1-bromo-3-(difluorometil)ciclobutano	Rendimiento: 16 mg, 16% LCMS m/z = 521,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,79-10,68 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,67-8,53 (m, 1H), 7,99-7,58 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,48-6,34 (m, 1H), 6,18-5,71 (m, 1H), 5,05-4,79 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).
451	7-(3-(difluorometil)ciclobutoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Rendimiento: 13,4 mg, 13,4% LCMS m/z = 458,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,10-9,90 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 6,16-5,70 (m, 1H), 5,04-4,75 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08-

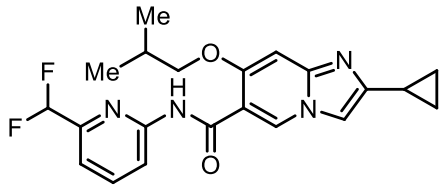
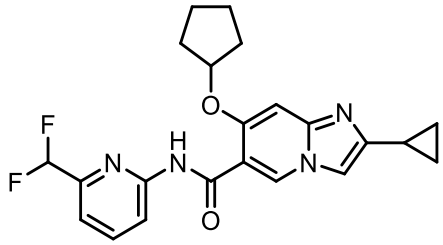
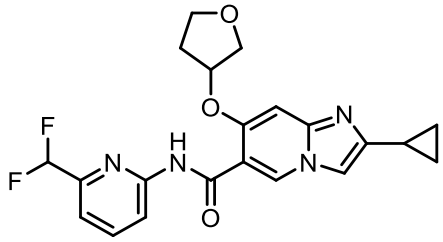
	 ArOH-1 RHal: 1-bromo-3-(difluorometil)ciclobutano	2,47 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).
452	7-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano	Rendimiento: 11,4 mg, 11,4% LCMS m/z = 507,2 [M+H]+ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,67 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05-7,66 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,48 (t, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,44 (s, 3H).
453	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 1-bromo-2-metilpropano	Rendimiento: 5,7 mg, 5,7% LCMS m/z = 473,2 [M+H]+
454	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	LCMS m/z = 501,1 $[M+H]^+$

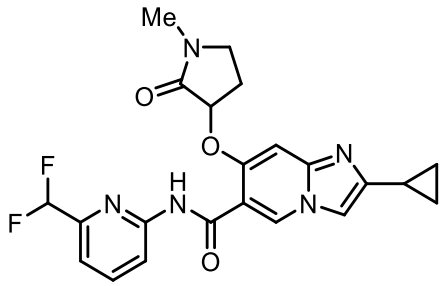
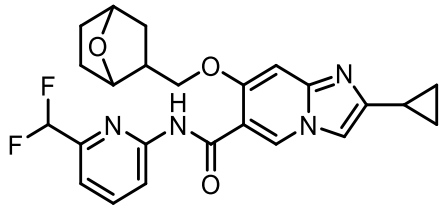
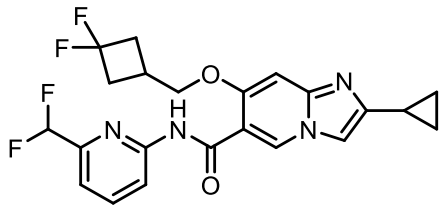
	 ArOH-2. RHal: 4-bromotetrahidro-2H-pirano	
455	7-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: 3-bromo-1,1-difluorociclobutano	LCMS m/z = 507,2 $[M+H]^+$
456	N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2. RHal: 4-(bromometil)-4-fluorotetrahidro-2H-pirano	LCMS m/z = 533,0 $[M+H]^+$
457	7-(ciclopentiloxi)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-	Rendimiento: 13 mg, 13% LCMS m/z = 485,0 [M+H]+

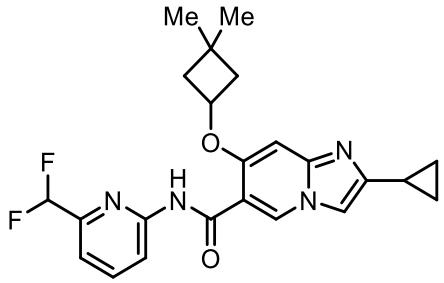
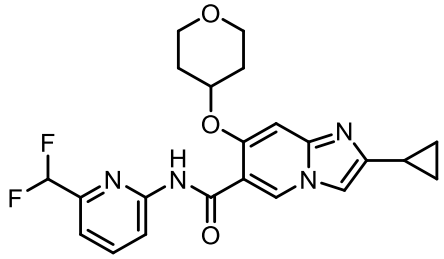
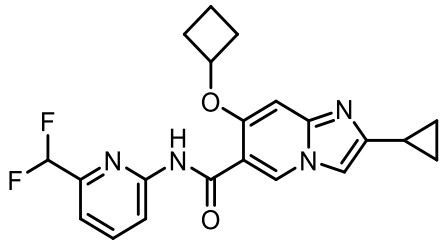
	oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-2 RHal: bromociclopentano	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,62 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,40 (t, 1H), 5,07-4,94 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).
458	7-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-6 RHal: bromociclopentano	Rendimiento: 12,1 mg, 15% LCMS m/z = 429,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (t, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H).
459	2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-6. RHal: 3-bromotetrahidrofurano	Rendimiento: 6,3 mg, 7,9% LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$
460	2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(3,3-	Rendimiento: 2 mg, 2,5% LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$

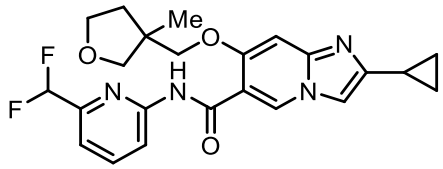
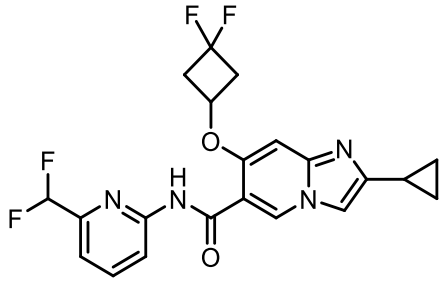
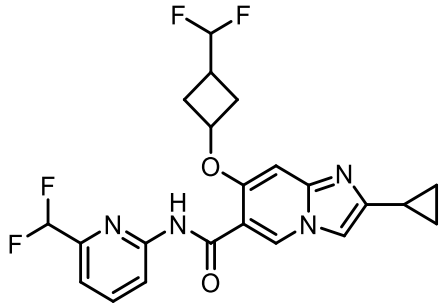
	dimetilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-6. RHal: 3-bromo-1,1-dimetilciclobutano	
461	2-ciclopropil-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-(3-(difluorometil)ciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-6. RHal: 1-bromo-3-(difluorometil)ciclobutano	Rendimiento: 4 mg, 5% LCMS m/z = 465,2 $[M+H]^+$
462	7-ciclobutoxi-2-ciclopropil-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-3 RHal: bromociclobutano	Cantidad: 11,8 mg, 19,7 mg LCMS m/z = 379,2; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 10,21 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,09 (p, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H),0,88-

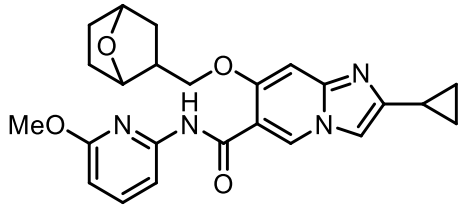
		0,83(m, 2H)
463	7-ciclobutoxi-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-4. RHal: bromociclobutano	Cantidad: 6 mg, 10% LCMS m/z = 379,2; ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ:
464	7-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-3. RHal: bromociclopentano	Cantidad: 3,4 mg, 5,7% LCMS m/z = 391.1; ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ:
465	7-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-4. RHal: bromociclopentano	Cantidad: 4,2 mg, 7% LCMS m/z = 393.2; ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ:
466	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isobutoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Cantidad: 12,9 mg, 21,5% LCMS m/z = 401,1; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 10,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,93 (s,

	 ArOH-5 RHal: 1-bromo-2-metilpropano	1H), 6,45 (t, 1H), 3,98 (d, 2H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,19 (d, 6H), 1,06-0,90 (m, 4H).
467	7-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: bromociclopentano	Cantidad: 20,4 mg, 34% LCMS m/z = 413,1; ^{1}H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4), 400 MHz) δ: 10,68 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 4H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 2H), 0,88 (d, 4H).
468	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: 3-bromotetrahidrofurano	Cantidad: 13,5 mg, 22,5% LCMS m/z = 415; ^{1}H NMR ($CDCl_3$), 400 MHz) δ: 10,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,47 (t, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,09-0,95 (m, 4H).
469	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((1-metil-2-oxopyrrolidin-3-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Cantidad: 8 mg, 13,3% LCMS m/z = 442; ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d_6 δ: 10,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (t,

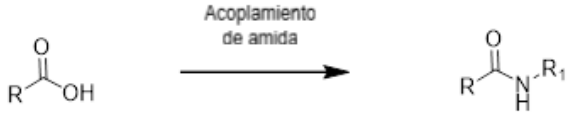
	 ArOH-5 RHal: 3-bromo-1-metilpyrrolidin-2-ona	1H), 5,23 (t, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H).
470	7-((7-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: 2-(bromometil)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano	Cantidad: 7,4 mg, 12,3% LCMS m/z = 455,2; ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d_6 δ:
471	2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano	Cantidad: 5,5 mg, 9,2% LCMS m/z = 449,2; ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d_6 δ:
472	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-(3,3-dimetilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Cantidad: 4,4 mg, 7,3% LCMS m/z = 427,2; ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d_6 δ:

	 ArOH-5. RHal: 3-bromo-1,1-dimetilciclobutano	
473	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano	Cantidad: 5,3 mg, 8,8% LCMS m/z = 429,0; ^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d_6 δ:
474	7-ciclobutoxi-2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: bromociclobutano	Cantidad: 7,9 mg, 13,2% LCMS m/z = 399,1; ^{1}H NMR 600 MHz, DMSO-d_6 δ: 10,76 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,94 (p, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H).
475	2-ciclopropil-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-	Cantidad: 3,1 mg, 5,2% LCMS m/z = 443,2; ^{1}H NMR 600 MHz, DMSO-d_6 δ:

	carboxamida  ArOH-5 RHal: 3-(bromometil)-3-metiltetrahidrofurano	
476	2-ciclopropil-7-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5 RHal: 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano	Cantidad: 2,2 mg, 3,7% LCMS m/z = 435,2; ^{1}H NMR 600 MHz, DMSO-d_6 δ:
477	2-ciclopropil-7-(3-(difluorometil)ciclobutoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  ArOH-5. RHal: 1-bromo-3-(difluorometil)ciclobutano	Cantidad: 3,3 mg, 5,5% LCMS m/z = 449,2; ^{1}H NMR 600 MHz, DMSO-d_6 δ
478	7-((7-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-2-ciclopropil-N-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	Cantidad: 4 mg, 6,7% LCMS m/z = 435,2; ^{1}H NMR 600 MHz, DMSO-d_6 δ:

	 ArOH-4. RHal: 2-(bromometil)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano	

Ejemplos 479-543



Los compuestos del título se prepararon a partir del bloque de construcción de ácido carboxílico y amina adecuado mediante el uso de un protocolo de biblioteca de una sola etapa (ya sea el Método A o el Método B) tal como se describe a continuación.

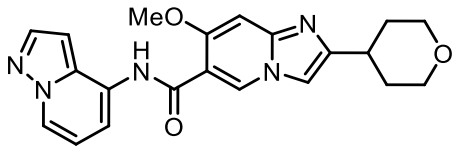
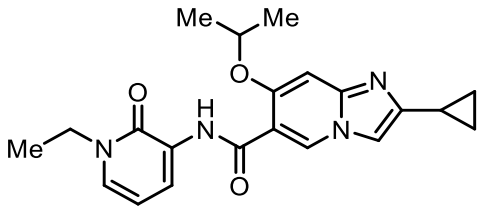
RCO_2H = ácido 7-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 75), ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 133) o ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) o ácido 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 299) o ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 343) o ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 296).

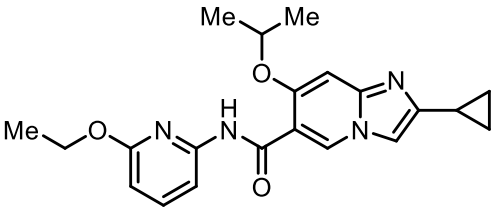
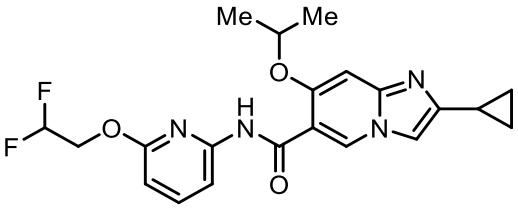
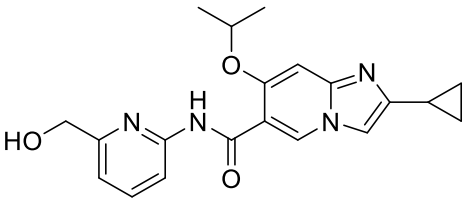
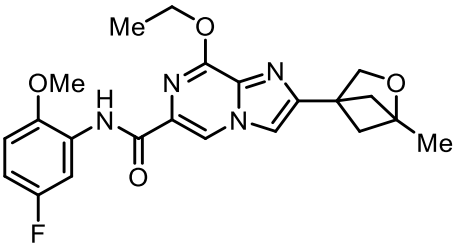
Método A: El bloque de construcción de amina adecuado (1,0 equiv.) se agregó a una mezcla del ácido carboxílico adecuado (1,0 equiv.), EDC (1,05 equiv.), HOAt (1,05 equiv.) y DIPEA (2,5 equiv.) en DMF (1 mL) ay se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-L, gradiente: 0-100% (se optimizó para cada compuesto) para obtener el compuesto del título.

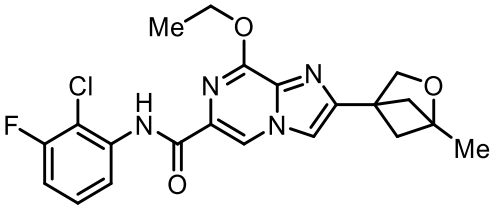
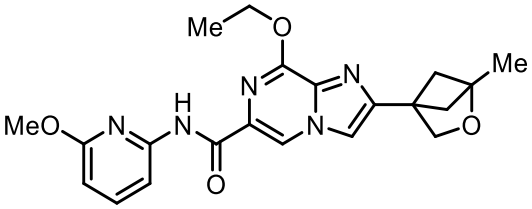
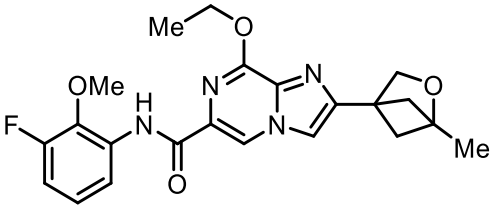
Método B: Se agregó el bloque de construcción de amina adecuado (1,0 equiv.) y DIPEA (3,14 equiv. + 1,0 equiv. por cada equivalente ácido para las sales del bloque de construcción de amina) a una solución del ácido carboxílico adecuado (1,0 equiv.) en DMF seco (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a ta seguido por la adición de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (1,32 equiv.) y la mezcla se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-L, gradiente: 0-100% (se

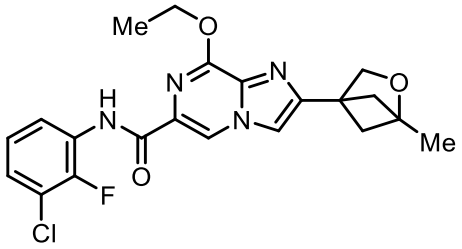
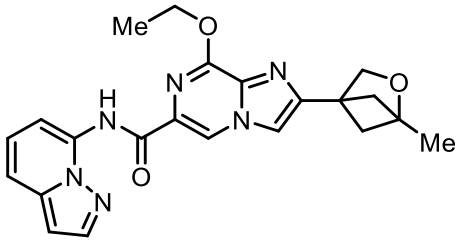
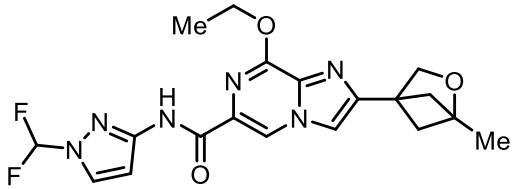
optimizó para cada compuesto) para obtener el compuesto del título.

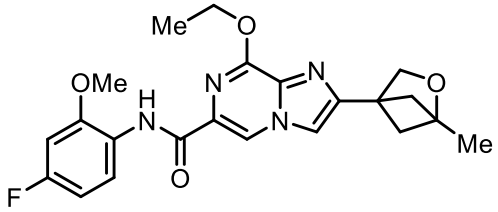
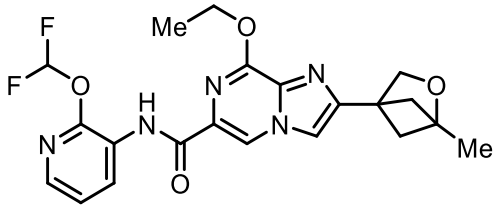
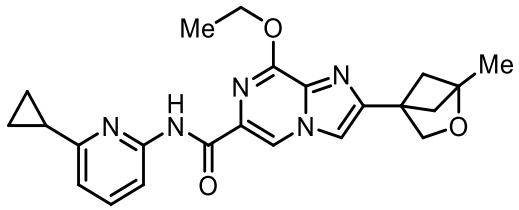
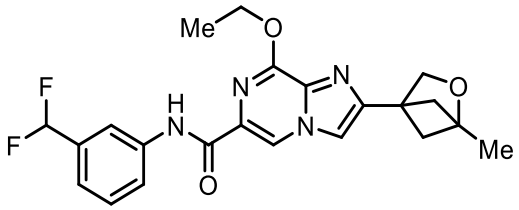
Método C. MsCl (1,1 equiv.) se agregó a la mezcla de ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 343, 1,1 equiv.) en DMF seco (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. A esto se le agregó el bloque de construcción de amina adecuado (1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 50 °C. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa-G, gradiente: 0-100% (se optimizó para cada compuesto) para obtener el compuesto del título.

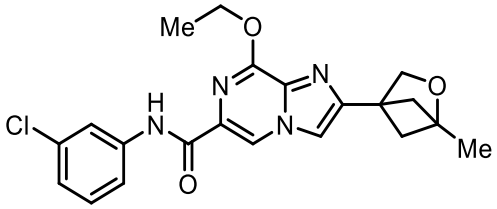
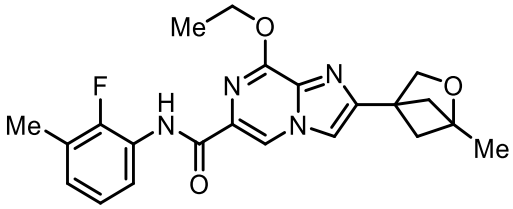
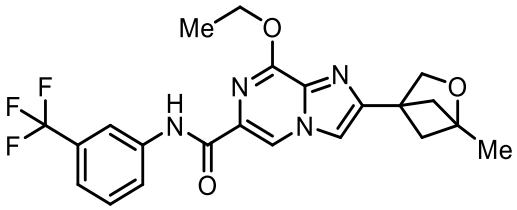
Ejemplo	Nombre/Estructura/Método de acoplamiento/Datos
479	7-metoxi-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: pirazolo[1,5-a]piridin-4-amina LCMS m/z = 392,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4, 400 MHz) δ: 1,68-1,82 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).
480	2-ciclopropil-N-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 3-amino-1-etilpiridin-2(1H)-ona Cantidad: 7,5 mg, 15% Gradiente: 40-90% LCMS m/z = 381,2 $[M+H]^+$.
481	2-ciclopropil-N-(6-etoxipiridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

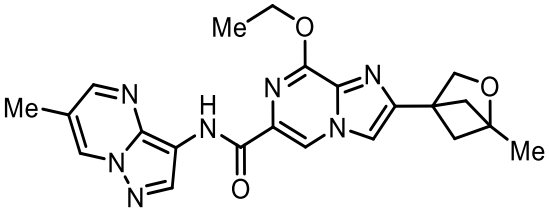
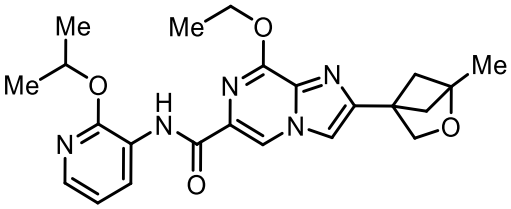
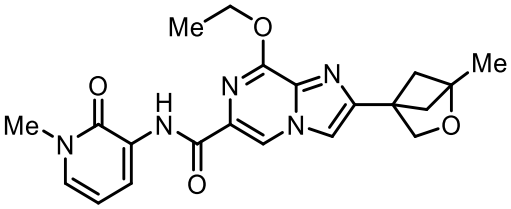
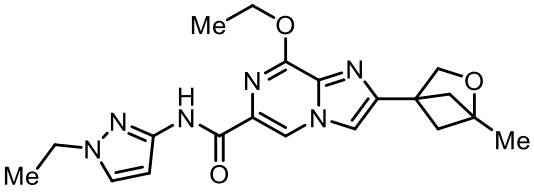
	 Método A: RNH_2: 6-etoxipiridin-2-amina Cantidad: 3,1 mg, 6,2%. Gradiente: 60-100% LCMS m/z = 381,2 $[M+H]^+$.
482	2-ciclopropil-N-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-amina Cantidad: 1,5 mg, 3%. Gradiente: 60-100% LCMS m/z = 417,2 $[M+H]^+$.
483	2-ciclopropil-N-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 6-hidroximetil-2-aminopiridina Cantidad: 1,7 mg, 3,4%. Gradiente: 40-90% LCMS m/z = 369,0 $[M+H]^+$.
484	8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida 

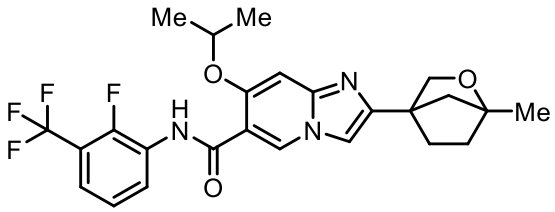
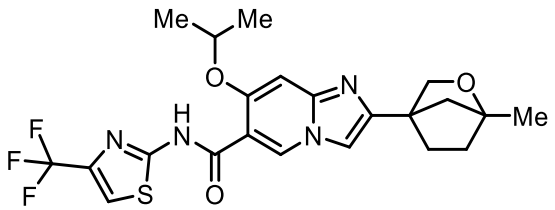
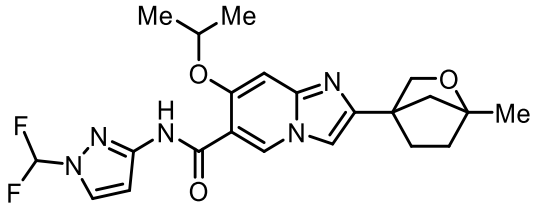
	Método A: RNH_2: 5-fluoro-2-metoxianilina Rendimiento: 5,2 mg LCMS m/z = 427,2 $[M+H]^+$.
485	N-(2-cloro-3-fluorofenil)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-cloro-3-fluoroanilina Rendimiento: 6,6 mg, 11% LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$.
486	8-etoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  MÉTODO B: RNH_2: 6-metoxi-2-aminopiridina Rendimiento: 4,8 mg, 8% LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
487	8-etoxi-N-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-metoxi-3-fluoroanilina. Rendimiento: 18,8 mg, 31,3% LCMS m/z = 427,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4, 400 MHz) δ: 10,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,45 (s, 3H).
488	N-(3-cloro-2-fluorofenil)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

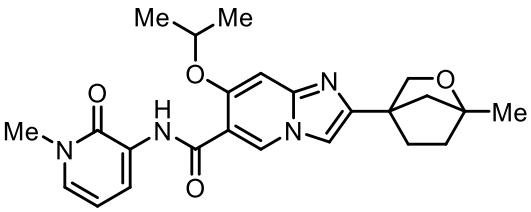
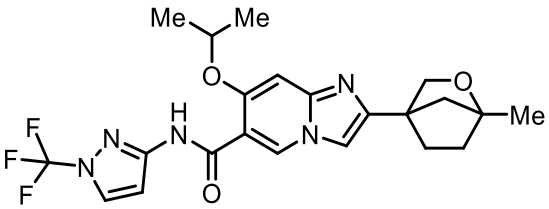
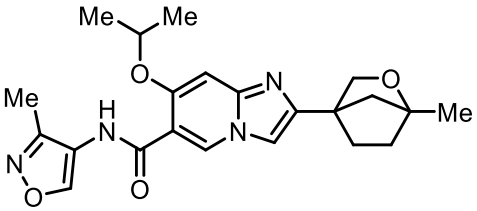
	 Método B: RNH_2: 2-fluoro-3-cloroanilina. Rendimiento: 18,8 mg, 31,5% LCMS m/z = 431,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4, 400 MHz) δ: 9,93 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 4,66 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,58 (t, 3H), 1,44 (s, 3H).
489	8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: pirazolo[1,5-a]piridin-7-amina. Rendimiento: 8,8 mg, 14,5% LCMS m/z = 419,1 $[M+H]^+$.
490	N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 17,2 mg, 28,7%. LCMS m/z = 419,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26-6,93 (m, 2H), 4,74 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,61 (t, 3H), 1,53 (s, 3H).
491	8-etoxi-N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

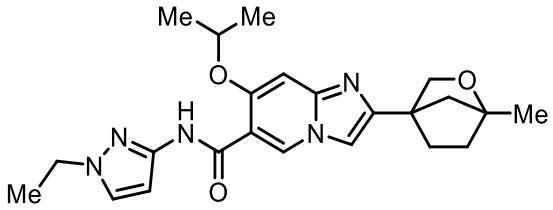
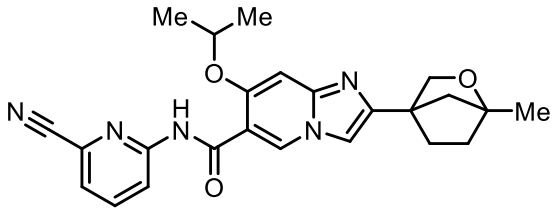
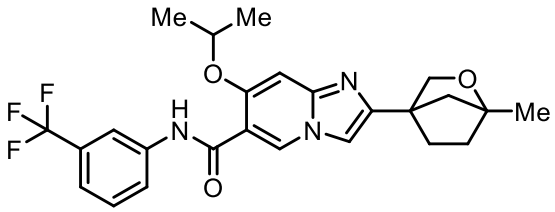
	 Método A: RNH_2: 4-fluoro-2-metoxianilina. Rendimiento: 3,3 mg. 5,5% LCMS m/z = 427,2 $[M+H]^+$.
492	N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina Rendimiento: 2,1 mg, 3,4%. LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$.
493	N-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-ciclopropil-2-aminopiridina Rendimiento: 3,4 mg, 5,3%. LCMS m/z = 420,2 $[M+H]^+$.
494	N-(3-(difluorometil)fenil)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B RNH_2: 3-(difluorometil)anilina Rendimiento: 20,7 mg, 34,5%

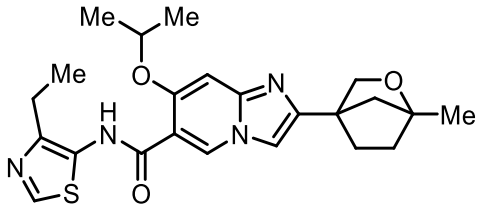
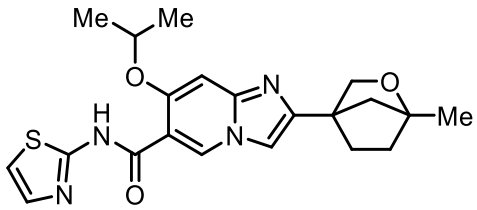
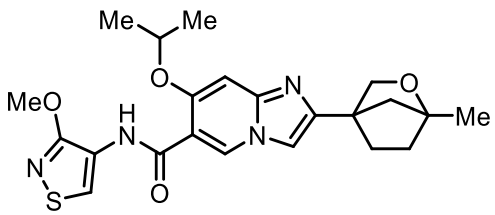
	LCMS m/z = 429,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9,52 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,76 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,64 (t, 3H), 1,53 (s, 3H).
495	N-(3-clorofenil)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-cloroanilina. Rendimiento: 20,4 mg, 34% LCMS m/z = 413,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,63 (t, 3H), 1,53 (s, 3H).
496	8-etoxi-N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-fluoro3-metilanilina. Rendimiento: 2,6 mg, 4,4% LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$.
497	8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-trifluorometilanilina. Rendimiento: 12,4 mg, 20,7% LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(DMSO-d_6+CCl_4, 400 MHz) δ: 1,46 (s, 3H), 1,57 (t, 3H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,79

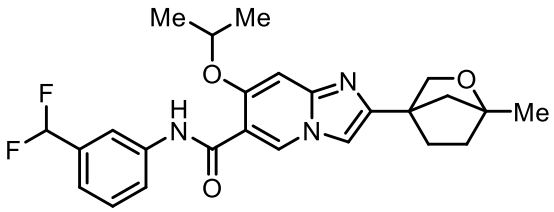
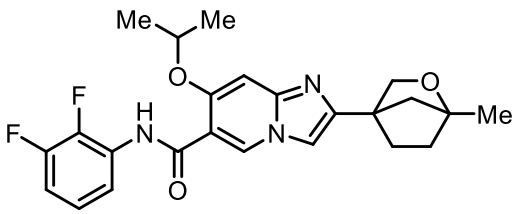
	(q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).
498	8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina Rendimiento: 3,3 mg, 5,5% LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$.
499	8-etoxi-N-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-isopropoxipiridin-3-amina. Rendimiento: 3,9 mg, 6,4% LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$.
500	8-etoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona Rendimiento: 6,5 mg, 10,8% LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
501	8-etoxi-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida 

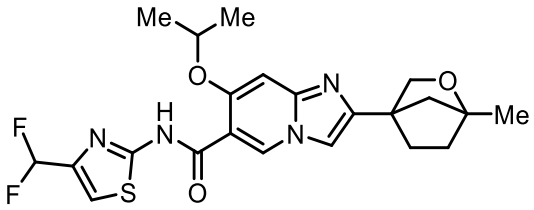
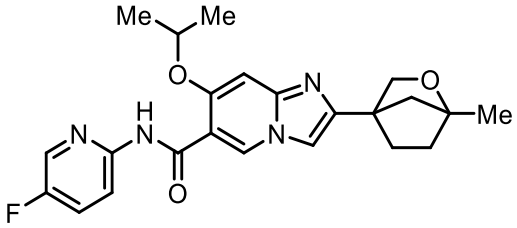
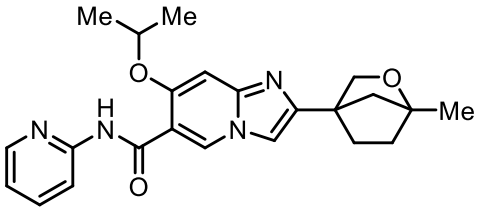
	Método B: RNH_2: 1-etil-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 9,1 mg, 15,1% LCMS m/z = 397,2 $[M+H]^+$.
502	N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. Rendimiento: 15,3 mg, 15,3% LCMS m/z = 492,2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,38 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87-8,70 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,52 (d, 6H), 1,38 (s, 3H).
503	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina Rendimiento: 6,7 mg, 6,7% LCMS m/z = 481,2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 9H)
504	N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 

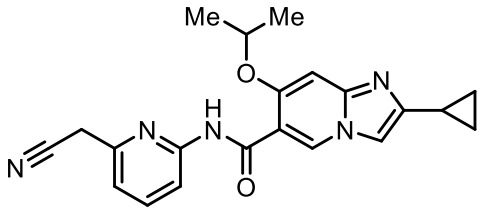
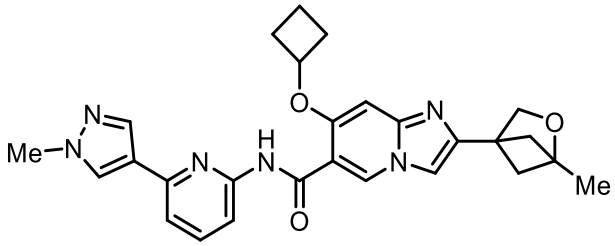
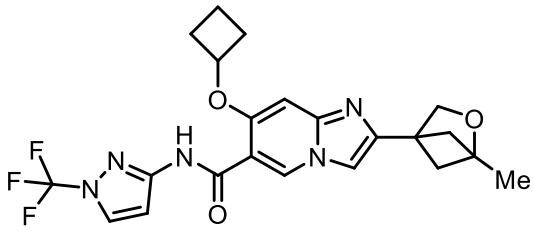
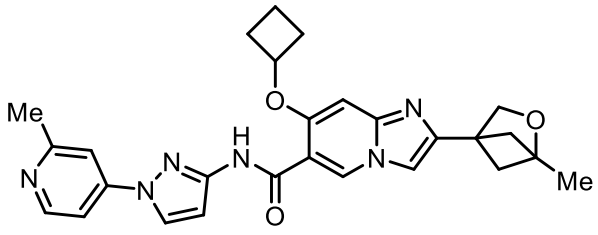
	Método B: RNH_2: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 14 mg, 14% LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,45 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,69-7,29 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 4H), 1,52 (d, 6H), 1,37 (s, 3H).
505	7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona. Rendimiento: 20,4 mg, 20,4%. LCMS m/z = 437,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,71 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,24-6,13 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 4H), 1,57 (d, 6H), 1,37 (s, 3H).
506	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 6,3 mg, 6,3% LCMS m/z = 464,2 $[M+H]^+$
507	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(3-metilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-metilisoxazol-4-amina. Rendimiento: 15,4 mg, 15,4%

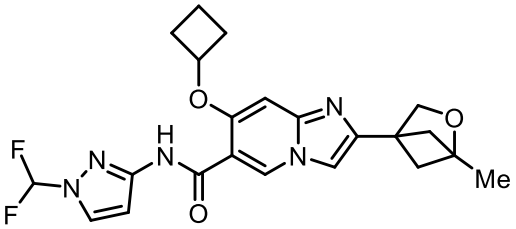
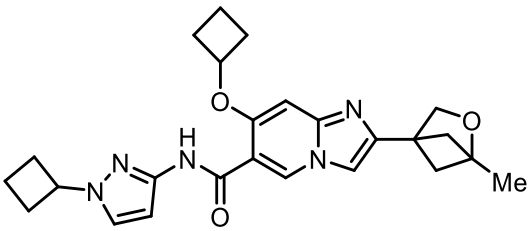
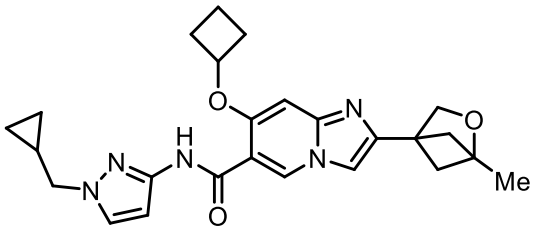
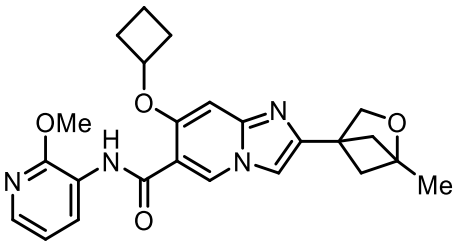
	LCMS m/z = 411,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,54 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,93-4,78 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).
508	N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-etil-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 23 mg, 23 mg LCMS m/z = 424,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,02-4,86 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 4H), 1,54 (d, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,37 (s, 3H).
509	N-(6-cianopiridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-cicano-2-aminopiridina. Rendimiento: 8,7 mg, 8,7% LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$
510	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-trifluorometilanilina. Rendimiento: 24,3 mg, 24,3% LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,23 (s,

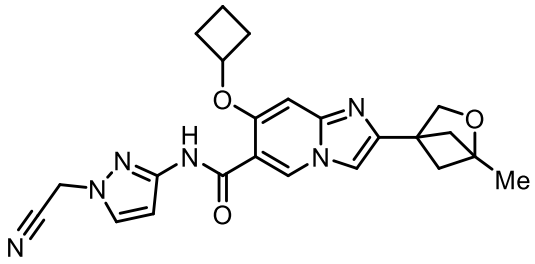
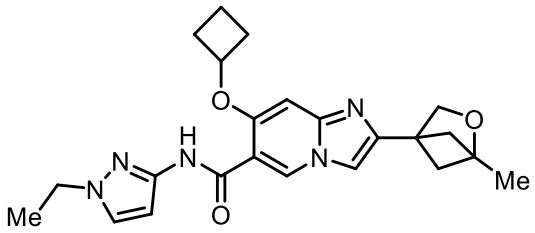
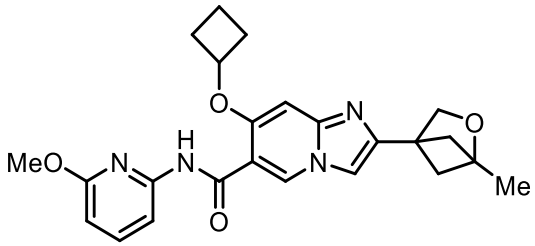
	1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,52 (d, 6H), 1,40 (s, 3H).
511	N-(4-etiltiazol-5-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 4-etiltiazol-5-amina. Rendimiento: 13,5 mg, 13,5% LCMS m/z = 441,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,98-4,82 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,60 (d, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (t, 3H).
512	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-aninotiazol. Rendimiento: 13,5 mg, 13,5% LCMS m/z = 413,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 11,24 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,89-4,76 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,61 (d, 6H), 1,49 (s, 3H).
513	7-isopropoxi-N-(3-metoxiisotiazol-4-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 

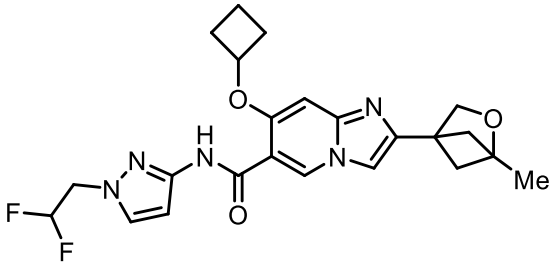
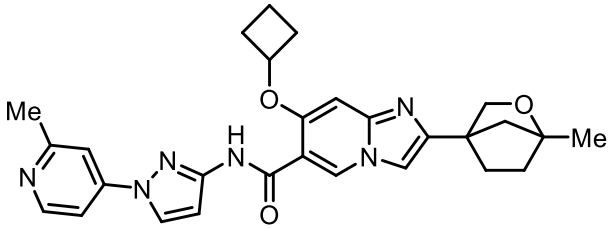
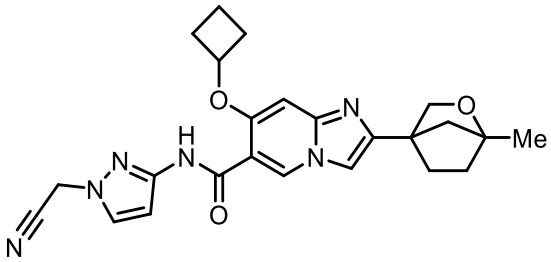
	Método B: RNH_2: 3-metoxiisoxazol-4-amina. Rendimiento: 18,8 mg, 18,8% LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,28 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,54 (d, 6H), 1,39 (s, 3H).
514	N-(3-(difluorometil)fenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-(difluorometil)anilina. Rendimiento: 16 mg, 16% LCMS m/z = 456,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,10-6,62 (m, 2H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,53 (d, 6H), 1,40 (s, 3H).
515	N-(2,3-difluorofenil)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2:2,3-difluoroanilina. Rendimiento: 19 mg, 19% LCMS m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ: 10,33 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-6,93 (m, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 4H), 1,54 (d, 6H), 1,40 (s, 3H).
516	N-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

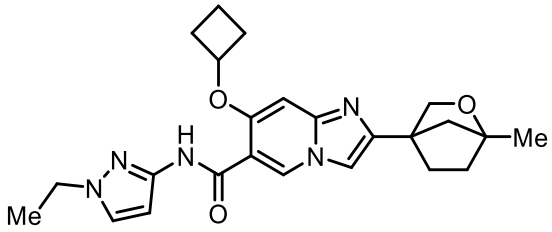
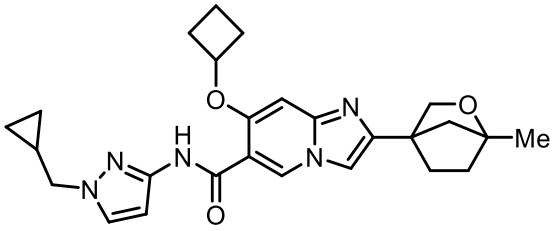
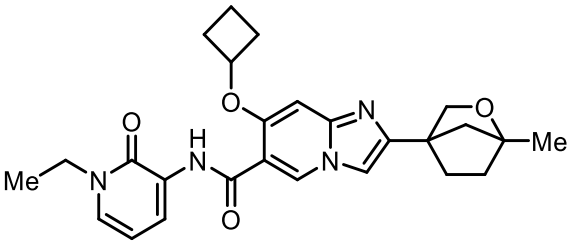
	 Método B: RNH_2: 4-(difluorometil)tiazol-2-amina Rendimiento: 6,9 mg, 6,9% LC. MS m/z = 463,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,21-6,83 (m, 2H), 4,92-4,76 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,86-1,61 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).
517	N-(5-fluoropiridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 5-fluoro-2-aminopiridina. Rendimiento: 3,4 mg, 3,4% LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$
518	7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-aminopiridina. Rendimiento: 2,8 mg, 2,8% LCMS m/z = 407,2 $[M+H]^+$
519	N-(6-(cianometil)piridin-2-il)-2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

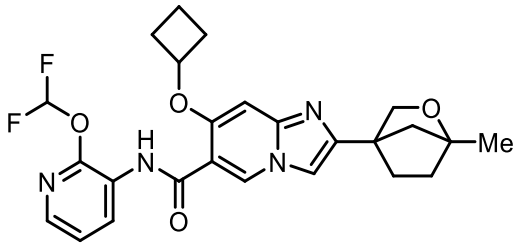
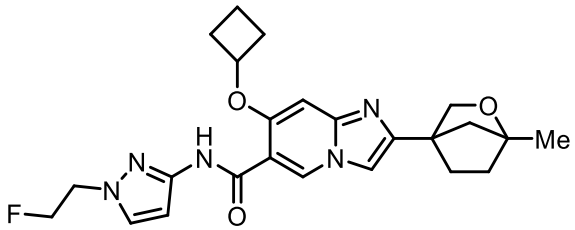
	 Método B: RNH_2: 6-cicanometil-2-aminopiridina LCMS m/z = 376,0 $[M+H]^+$.
520	7-ciclobutoxi-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina Rendimiento: 4,2 mg LCMS m/z = 485,2 $[M+H]^+$.
521	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método C: RNH_2: 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 6,1 mg (8,7%) LCMS m/z = 462,0 $[M+H]^+$.
522	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 8,4 mg LCMS m/z = 485,2 $[M+H]^+$.

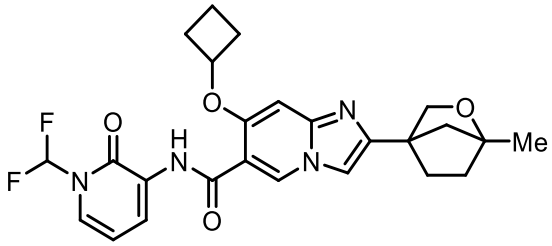
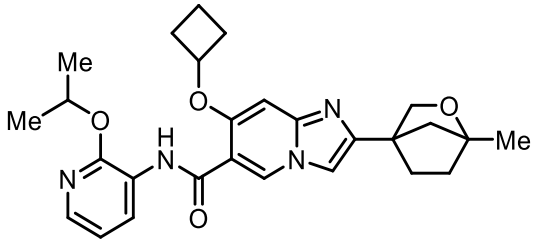
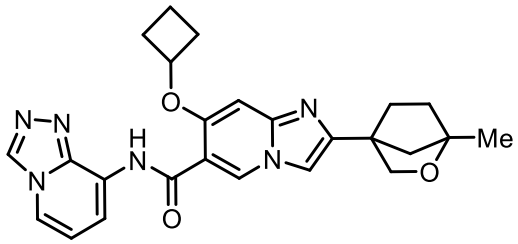
523	7-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 8,3 mg LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$.
524	7-ciclobutoxi-N-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(ciclobutil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 4,2 mg LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$.
525	7-ciclobutoxi-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 7,1 mg LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$.
526	7-ciclobutoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida 

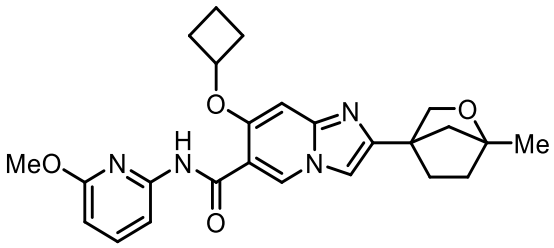
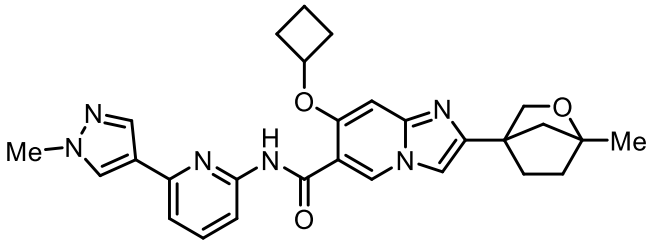
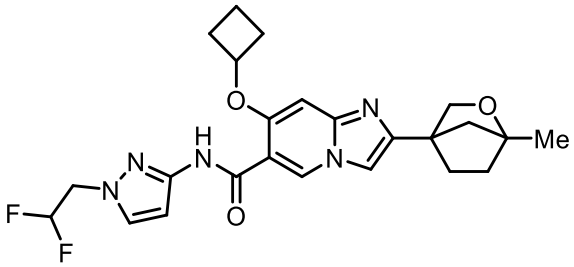
	Método B: RNH_2: 2-metoxipiridin-3-amina Rendimiento: 7,2 mg LCMS m/z = 435,2 $[M+H]^+$.
527	N-(1-(cianometil)-1H-pirazol-3-il)-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(cianometil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 7 mg LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$.
528	7-ciclobutoxi-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-etil-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 6,8 mg LCMS m/z = 422,2 $[M+H]^+$.
529	7-ciclobutoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-metoxi-2-aminopiridina. Rendimiento: 5,4 mg LCMS m/z = 435,0 $[M+H]^+$.
530	7-ciclobutoxi-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

	 Método A: RNH_2: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 7 mg LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$.
531	7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 9,6 mg LCMS m/z = 499,2 $[M+H]^+$.
532	N-(1-(cianometil)-1H-pirazol-3-il)-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(cianometil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 7,7 mg LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 1,35 (s, 3H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 3H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,89 (p, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).
533	7-ciclobutoxi-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

	 Método A: RNH_2: 1-etil-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 7,3 mg LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$.
534	7-ciclobutoxi-N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 13,4 mg LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,32-0,42 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 2H), 1,23-1,34 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,96 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,85 (p, 1H), 6,72-6,84 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).
535	7-ciclobutoxi-N-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 3-amino-1-etilpiridin-2(1H)-ona. Rendimiento: 14,1 mg LCMS m/z = 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4, 400 MHz) δ: 1,35 (t, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,89-2,13 (m, 3H), 2,56-2,70 (m, 4H), 3,73 (d, 1H), 3,77 (q, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 4,97 (p, 1H), 6,24 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,48

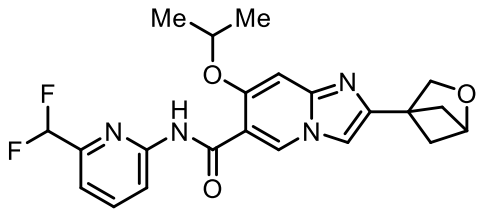
	(dd, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).
536	7-ciclobutoxi-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina. Rendimiento: 15,1 mg LCMS m/z = 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6 + CCl_4, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 3H), 1,72-1,87 (m, 5H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 5,02 (p, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,53-7,96 (m, 3H), 8,95 (dd, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).
537	7-ciclobutoxi-N-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 6,6 mg LCMS m/z = 454,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 1,35 (s, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 3H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,90 (p, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).
538	7-ciclobutoxi-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

	 Método B: RNH_2: 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona Rendimiento: 13,9 mg LCMS m/z = 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 1,35 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 3H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 5,01 (p, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).
539	7-ciclobutoxi-N-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 2-isopropoxipiridin-3-amina. Rendimiento: 13,9 mg LCMS m/z = 477,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,43 (d, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,03-2,21 (m, 3H), 2,34-2,48 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,89 (p, 1H), 5,51 (hept, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).
540	N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-amina Rendimiento: 6,1 mg LCMS m/z = 459,2 $[M+H]^+$.

541	7-ciclobutoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 6-metoxi-2-aminopiridina. Rendimiento: 11,7 mg LCMS m/z = 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,49 (s, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,68 (tdd, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,91 (p, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).
542	7-ciclobutoxi-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método B: RNH_2: 1-metil-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento: 4,2 mg LCMS m/z = 499,2 $[M+H]^+$.
543	7-ciclobutoxi-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  Método A: RNH_2: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-amina Rendimiento: 7,3 mg LCMS m/z = 472,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 544: 2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-

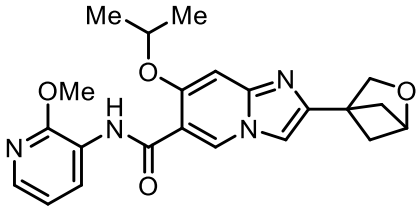
a]piridina-6-carboxamida

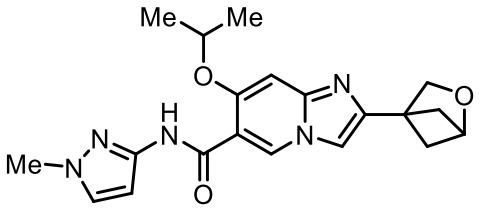
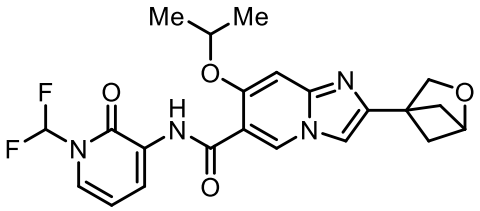


Se agregó HATU (151 mg, 0,397 mmol), DIPEA (128 mg, 0,992 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (52,4 mg, 0,364 mmol) a una solución de ácido 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 307, 100 mg, 0,331 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 25 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-L (gradiente: 60-100%) para proporcionar 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (32,8 mg, 23%). LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,82 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

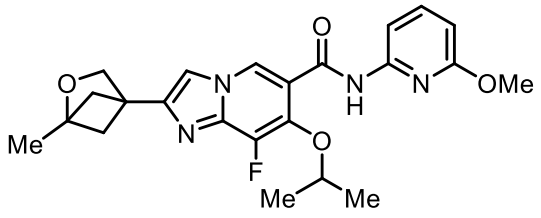
Ejemplos 545-547.

Los compuestos del título se prepararon mediante el uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 544.

Ejemplo	Nombre/Estructura/Datos
545	2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  LCMS m/z = 409,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,24 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,48 (d, 6H).
546	2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

	 LCMS m/z = 382,4 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,34 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,94-4,80 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,38 (d, 6H).
547	2-(2-Oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  LCMS m/z = 445,4 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,63 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,20-7,83 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (t, 1H), 5,13 (p, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,53 (d, 6H).

Ejemplo-548: trifluoroacetato de 8-fluoro-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

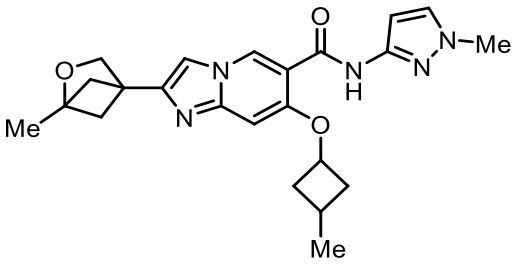
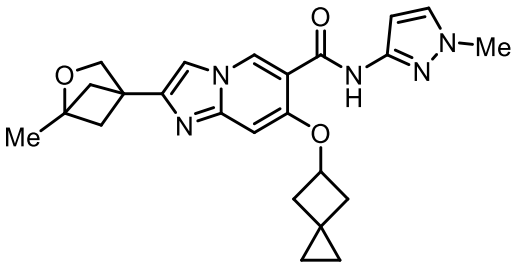

.TFA

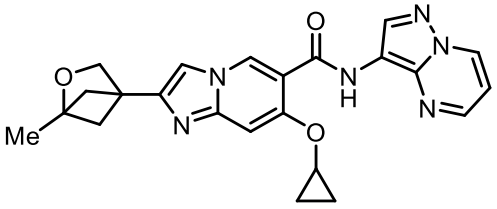
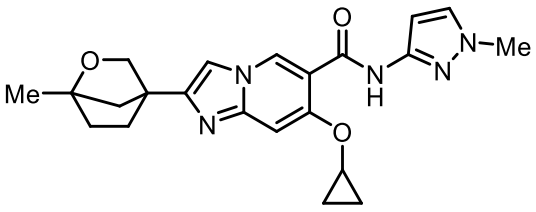
Se agregó 6-metoxipiridin-2-amina (14,5 mg, 0,117 mmol) a una solución de ácido 8-fluoro-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 127, 30 mg, 0,090 mmol), HATU (47,9 mg, 0,126 mmol) y DIPEA (37,0 mg, 0,286 mmol) en DMF (0,9 mL) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa-D para obtener trifluoroacetato de 8-fluoro-7-isopropoxi-N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. LCMS m/z = 441,0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (d, 3H), 1,43 (s, 2H), 1,79 (dd, 1H), 2,04 (dd, 1H), 3,85 (s,

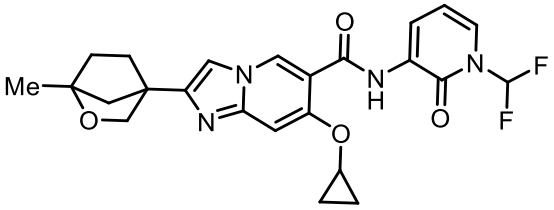
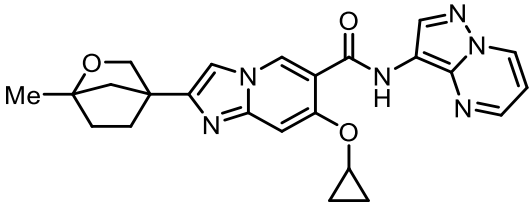
3H), 3,90 (s, 2H), 4,66-4,79 (m, 1H), 6,55-6,70 (m, 1H), 7,72-7,87 (m, 2H), 7,93-8,04 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

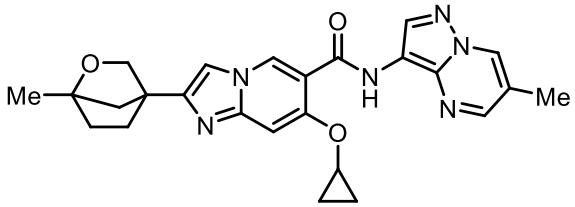
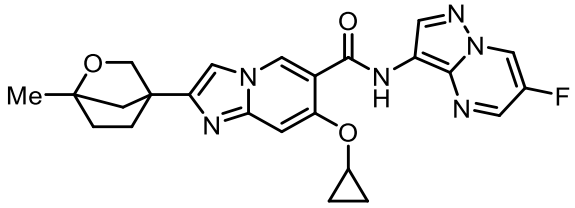
Ejemplos 549-560.

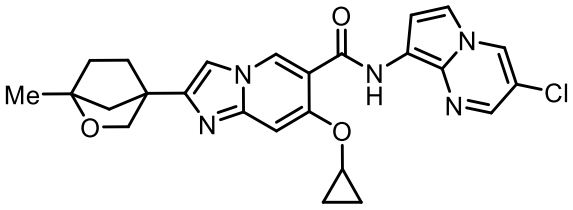
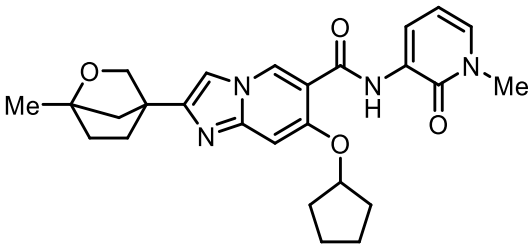
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido carboxílico (RCO_2H) y la amina (RNH_2) adecuados de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 548. Los compuestos se purificaron mediante el uso de un método de HPLC preparativa indicado en la tabla.

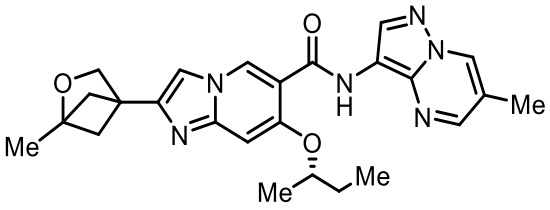
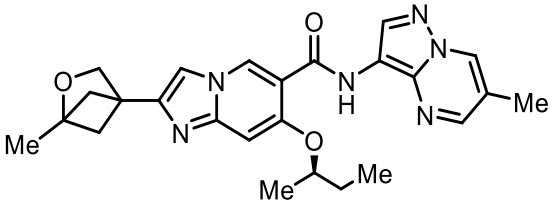
Ej. n.º	Nombre/Estructura	Datos
549	N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(3-metilciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 329) RNH_2: 1-metilpirazol-3-amina. HPLC preparativa-J	LCMS m/z = 422,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ: 1,27 (d, 3H), 1,48-1,52 (m, 3H), 1,87 (dd, 2H), 2,09 (dd, 2H), 2,32 (td, 1H), 2,47-2,67 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,81-3,87 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 5,13 (t, 1H), 6,65-6,74 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,02 (s, 1H)
550	N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(espiro[2,3]hexan-5-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-(espiro[2,3]hexan-5-iloxi)imidazo[1,2-	LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 0,60-0,66 (m, 2H), 0,53-0,58 (m, 2H) 1,50 (s, 3H), 1,86 (dd, 2H), 2,09 (dd, 2H), 2,64 (d, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 5,18-5,25 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,52 (d, 1H),

	a]piridina-6-carboxílico (Preparación 330) RNH_2: 1-metilpirazol-3-amina. HPLC preparativa-J	7,69 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).
551	trifluoroacetato de 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 363) RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 431,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,97-1,02 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H), 1,44 (s, 4H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,16 (s, 1H),
552	trifluoroacetato de 7-ciclopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: 1-metilpirazol-3-amina HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 408,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ : 1,03-1,13 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,20 (td, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,14 (s, 1H)
553	7-ciclopropoxi-N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	LCMS m/z = 471,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,95-1,00 (m, 2H),

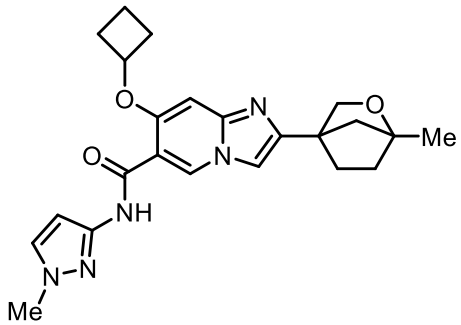
	 RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: clorhidrato de 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2-ona HPLC preparativa-F	1,07-1,12 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,26 (br s, 1H), 6,51-6,59 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,83-8,16 (m, 2H), 8,51 (dd, 1H), 9,24 (br s, 1H), 10,47 (s, 1H)
554	7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,97-1,02 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).
555	trifluoroacetato de 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-	LCMS m/z = 459,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz,

	a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-D	MeOH-d_4) δ: 1,08-1,15 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,84-2,02 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,29 (s, 1H)
556	trifluoroacetato de 7-ciclopropoxi-N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  .TFA RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-D	LCMS m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,08-1,16 (m, 2H), 1,17- 1,25 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,34- 4,42 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,09-9,14 (m, 1H), 9,29 (s, 1H)
557	trifluoroacetato de N-(3-cloropyrrolo[1,2-a]pirimidin-8-il)-7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	LCMS m/z = 479,1 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ :1,79-1,85 (m, 4H),

	 .TFA RCO_2H: ácido 7-ciclopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 327) RNH_2: 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-D	2,23 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,80-2,99 (m, 2H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 5,09-5,16 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,76-8,94 (m, 1H), 9,46 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).
558	7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida  RCO_2H: ácido 7-ciclopentiloxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 328) RNH_2: 3-amino-1-metilpiridin-2-ona HPLC preparativa-J	LCMS m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,49 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,83-2,04 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 2,13-2,26 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 6,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,35 (s, 1H)
559	(S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,11 (t, 3H), 1,60 (d, 3H), 1,87-2,01 (m, 3H), 2,07-2,23 (m,

	 RCO_2H: ácido (S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 325) RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	3H), 2,40 (s, 3H), 3,04 (q, 1H), 4,03 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,19 (s, 1H)
560	(R)-1-(7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etan-1-ona  RCO_2H: ácido (R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 326) RNH_2: 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina HPLC preparativa-F	LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,05-1,15 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,59 (d, 3H), 1,83-2,02 (m, 3H), 2,07-2,25 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,99-3,10 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

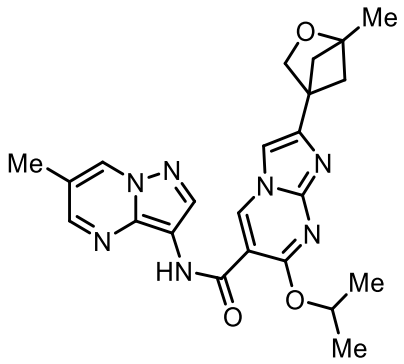
Ejemplo 561: 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó HATU (30,9 mg, 0,081 mmol) y DIPEA (29,9 mg, 0,231 mmol) a una solución de ácido 7-

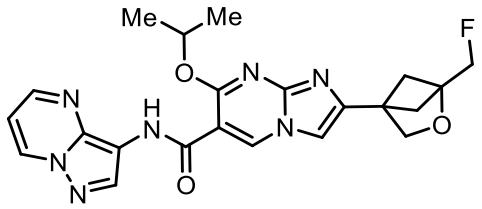
ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 296, 40 mg, 0,077 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (18 mg, 0,185 mmol) en DMF (1,5 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y H_2O. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (24 g, EtOAc/EtOH, 1/0 a 7/1) para obtener 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (26 mg, 80%). LCMS m/z = 422,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,78-2,24 (m, 9H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,58-2,77 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 5,03 (quin, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 562: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



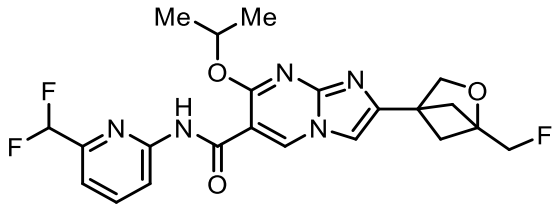
T3P® (50% en peso en EtOAc, 5,03 g, 7,90 mmol) se agrgeó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128, 501 mg, 1,58 mmol) y clorhidrato de 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (379 mg, 2.05 mmol) en piridina (7,9 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y se diluyó con EtOAc y H_2O y se extrajo con DCM (5x). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/EtOH (3:1) en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (202 mg, 28,5%). LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 3H), 1,66 (d, 7H) 1,98 (dd, 2H), 2,17 (br s, 2H), 2,42 (d, 4H), 4,10 (s, 2H), 5,78-5,96 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H)

Ejemplo 563: 2-(1-(Fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



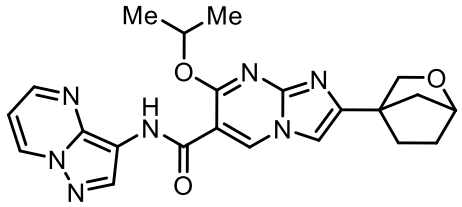
T3P® (50% en peso en EtOAc, 712 mg, 1,12 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 311, 75 mg, 0,224 mmol) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (42 mg, 0,313 mmol) en piridina (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-F (gradiente: 5-95%) para obtener 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (24,4 mg, 24%). LCMS m/z = 452,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,57 (d, 6H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 5,56 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,53-8,62 (m, 1H), 8,73-8,82 (m, 1H), 9,07-9,17 (m, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Ejemplo 564: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



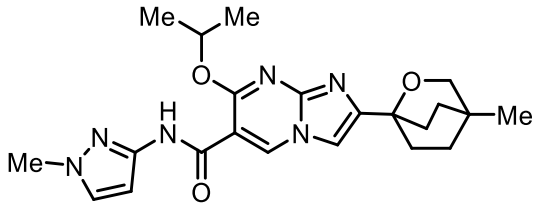
T3P® (50% en peso en EtOAc, 920 mg, 1,45 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 311, 97 mg, 0,289 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (68 mg, 0,376 mmol) en piridina (1,22 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-F (gradiente, 5-95%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (94,1 mg, 70%). LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,45 (br d, 6H), 1,86-1,94 (m, 2H), 2,20 (br d, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,66-4,79 (m, 2H), 5,44 (dt, 1H), 6,79-7,06 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,35 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H).

Ejemplo 565: 2-(2-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



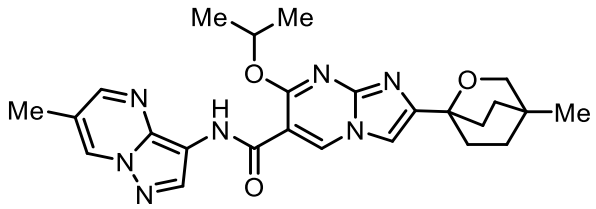
Una mezcla de 1-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-2-bromoetan-1-ona (Preparación 170, 16,5 mg, 0,075 mmol), 2-amino-4-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 373, 15 mg, 0,048 mmol) y $NaHCO_3$ (14,4 mg, 0,171 mmol) en MeCN (0,6 mL) y tolueno (0,4 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 100% EtOAc) para obtener 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido amarillo (7,6 mg, 36%). LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 9,41 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,84-5,63 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 2,23-1,83 (m, 6H), 1,68 (d, 6H).

Ejemplo 566: 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



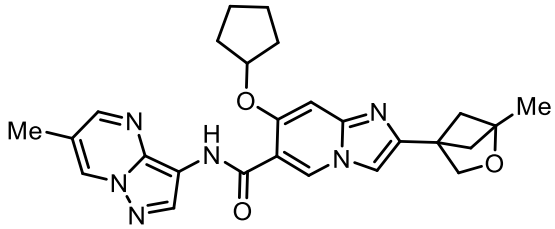
T3P® (50% en peso en EtOAc, 903 mg, 1,42 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 312, 98 mg, 0,284 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (38,6 mg, 0,397 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (39,9 mg, 33%), LCMS m/z = 425,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,10 (s, 3H), 1,49 (d, 6H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 4H), 2,09-2,18 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,67-5,78 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Ejemplo 567: 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



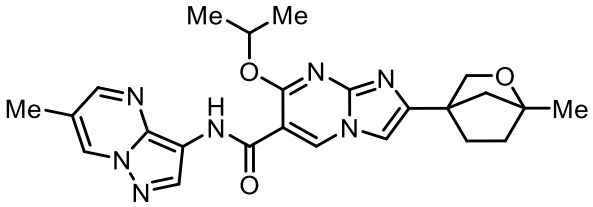
T3P® (50% en peso en EtOAc, 903 mg, 1,42 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 312, 98 mg, 0,284 mmol) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (58,9 mg, 0,397 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (31 mg, 20,7%). LCMS m/z = 476,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,10 (s, 3H), 1,56 (d, 6H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 4H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 4,04-4,08 (m, 2H), 5,77 (spt, 1H), 7,11 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ejemplo 568: 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



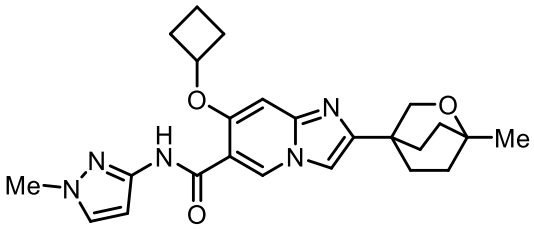
DIPEA (37,75 mg, 0,292 mmol) y HATU (58,5 mg, 0,153 mmol) se agregó a ácido 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 310, 50 mg, 0,146 mmol) en DMF (5 mL). A esto se le agregó 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (26,0 mg, 0,175 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa-F (gradiente, 10-70%) para obtener 7-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (23 mg, 33%). LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,38 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07-2,19 (m, 4H), 2,00 (dd, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,76 (dd, 2H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,68 (br s, 1H), 1,43 (s, 3H).

Ejemplo 569: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



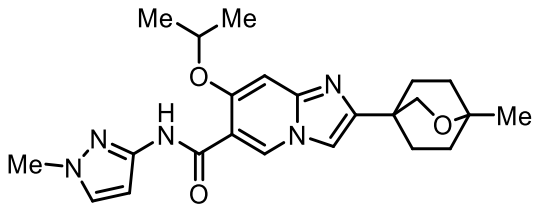
A una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345, 44,8 mg, 0,100 mmol, 2NaCl) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (17,8 mg, 0,120 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó HATU (40,0 mg, 0,105 mmol) y DIPEA (38,78 mg, 0,300 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y MeCN/EtOAc. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, EtOAc/MeCN para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg). El filtrado se separó y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/EtOH; 7/1) para proporcionar un sólido que se combinó con el sólido anterior para proporcionar 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido amarillo (50 mg). LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,40 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,75 (quin, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,94 (d, 1H), 2,43 (d, 3H), 1,76-2,24 (m, 6H), 1,67 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

Ejemplo 570: 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



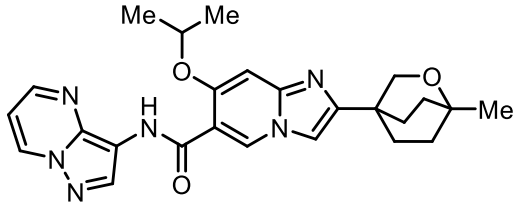
Se agregó HATU (54,9 mg, 0,144 mmol) y DIPEA (53,1 mg, 0,412 mmol) a una solución de ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 297, 67 mg, 0,137 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (22 mg, 0,226 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y H2O. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/EtOH, 1/0 a 7/1) para obtener 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (51 mg, 85%). LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,16 (s, 3H), 1,74-2,09 (m, 8H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,29-2,49 (m, 2H), 2,57-2,75 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,00-4,11 (m, 2H), 4,94-5,08 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).

Ejemplo 571: 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



T3P® (50% en peso en EtOAc, 923 mg, 1,45 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 309, 100 mg, 0,290 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (33,8 mg, 0,348 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (54,7 mg, 44%). LCMS m/z = 424,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (s, 3H), 1,56-1,62 (m, 6H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,79 (dt, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

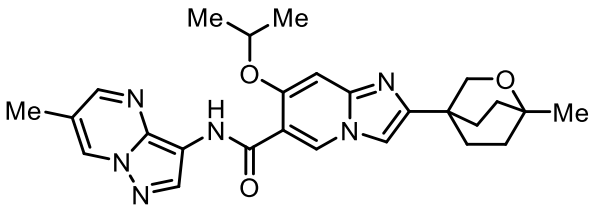
Ejemplo 572: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



T3P® (50% en peso en EtOAc, 923 mg, 1,45 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 309, 100 mg, 0,290 mmol) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (46,7 mg, 0,348 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (30 mg, 22%). LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 (s, 3H), 1,67 (d, 6H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,93-2,10 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,82-4,94 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

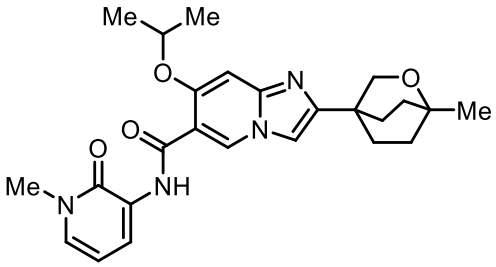
Ejemplo 573: 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-

il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



T3P® (50% en peso en EtOAc, 943 mg, 1,52 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 309, 100 mg, 0,290 mmol) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (51,6 mg, 0,348 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH in heptanos) para obtener 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (26,8 mg, 19%). LCMS m/z = 475,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,11 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,88-2,05 (m, 4H), 2,13 (br d, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (quint, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H).

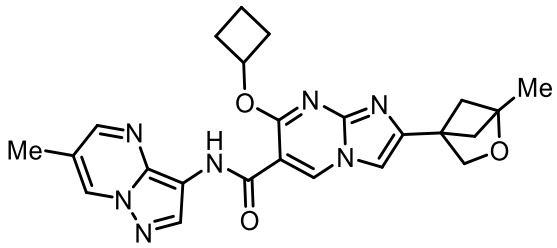
Ejemplo 574: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



T3P® (50% en peso en EtOAc, 923 mg, 1,45 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 309, 100 mg, 0,290 mmol) y 3-amino-1-metilpiridin-2-ona (43,2 mg, 0,348 mmol) en piridina (1 mL) y la reacción se agitó 2 h a ta. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12g, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptanos) para obtener 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (94 mg, 72%). LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,18 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 6H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,81 (dt, 1H), 6,21-6,29 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,03 (dt, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 8,58 (dt, 1H), 8,92-9,01 (m, 1H), 10,79 (br s, 1H).

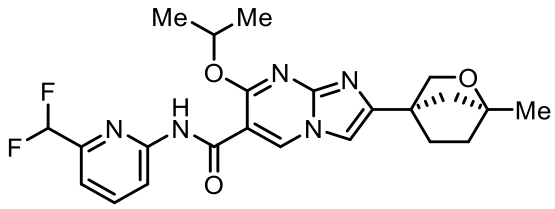
Ejemplo 575: 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-

il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida

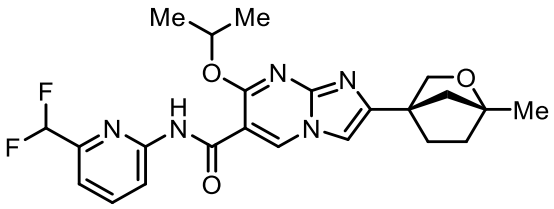


A una solución de ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 313, 50 mg, 0,152 mmol) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (67,5 mg, 0,455 mmol) en T3P® (50% en peso en EtOAc, 3 mL) se le agregó piridina (3 mL) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y el pH se ajustó con $NaHCO_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-A (gradiente, 49-69%) para obtener 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido blanco (10,1 mg, 14%). LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,60-5,54 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,62–2,51 (m, 2H), 2,40 (s,3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,06–2,00 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplos 576 y 577: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

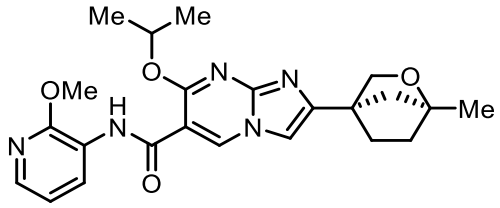
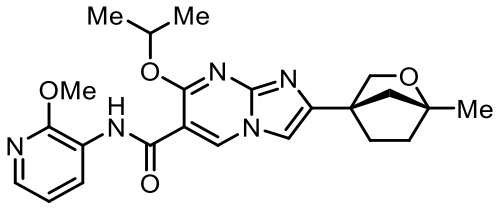
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (55,5 mg, 0,121 mmol, Ejemplo 247) mediante cromatografía de SFC quiral (LUX Cellulose-4 LC 30x250 mm, 5 µm; 50% MeOH en CO_2).

*Pico 1: Ejemplo 576: Rendimiento 19 mg, 34%; LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ: 10,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,25-6,74 (m, 1H), 5,79 (td, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 1,73-2,31 (m, 6H), 1,60 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

*Pico 2: Ejemplo 577: Rendimiento 15 mg, 27%; LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,81-7,96 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,28-6,71 (m, 1H), 5,70-5,85 (m, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 1,77-2,26 (m, 6H), 1,60 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

Ejemplo 578 y Ejemplo 579: 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida


y


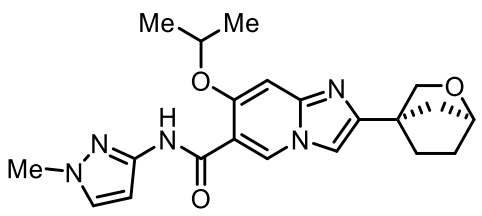
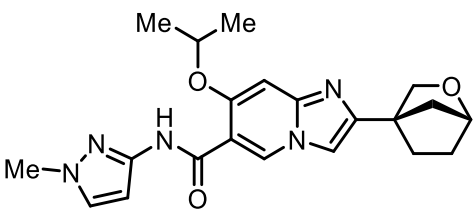
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-isopropoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (Ejemplo 248, 57 mg, 0,130 mmol) mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 30x250mm 5 µm; 50% MeOH en CO_2).

*Pico 1: Ejemplo 578): Rendimiento 20 mg, 35%; LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92-7,04 (m, 1H), 5,89 (spt, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,96 (d, 1H), 1,74-2,28 (m, 6H), 1,57 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

*Pico 2: Ejemplo 579: Rendimiento 20 mg, 35%; LCMS m/z = 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,89 (spt, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,96 (d, 1H), 1,73-2,26 (m, 6H), 1,57 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

Ejemplos 580 y 581: 2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida


y


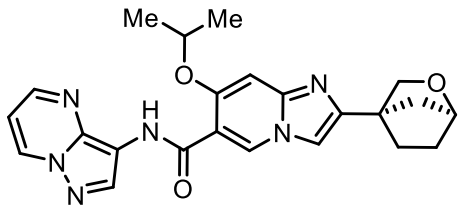
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 415, 58,9 mg, 0,148 mmol) en cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK IB 30x250mm, 5 µm; 50% MeOH CO_2).

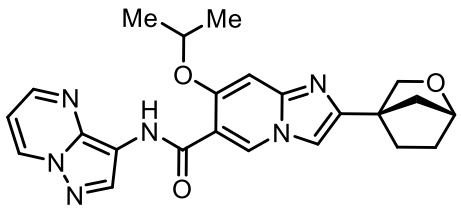
*Pico 1: Ejemplo 580: Rendimiento 22 mg, 37%; LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,72-4,92 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,77-2,21 (m, 6H), 1,58 (d, 6H).

*Pico 2: Ejemplo 581: Rendimiento 22 mg, 37%; LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,73-4,88 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,81-2,22 (m, 6H), 1,58 (d, 6H).

Ejemplo 582 y Ejemplo 583: 2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

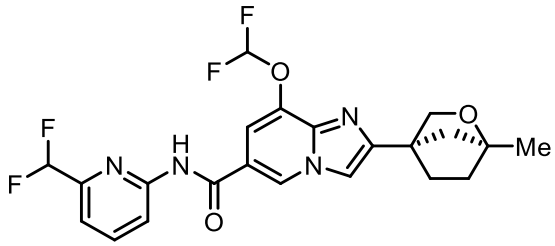
2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 416, 58,9 mg, 0,148 mmol) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK IB 30x250 mm 5 µm; 50% MeOH en CO_2).

*Pico 1: Ejemplo 582: Rendimiento 17,3 mg, 28%; LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,87 (td, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H), 1,79-2,26 (m, 6H), 1,66 (d, 6H).

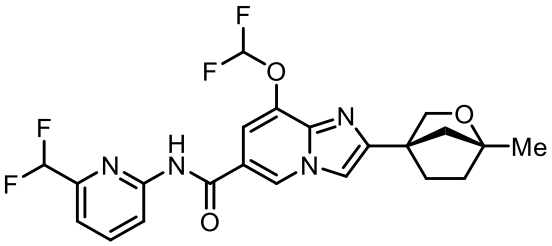
*Pico 2: Ejemplo 583: Rendimiento 17,2 mg, 28%; LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,76-4,95 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H), 1,77-2,23 (m, 6H), 1,66 (d, 6H).

Ejemplos 584 y 585: 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-

oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



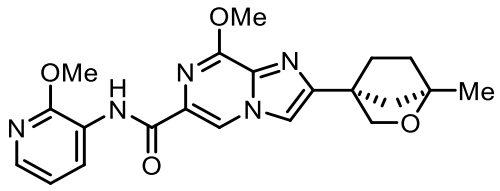
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 8-(difluorometoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 251, 90 mg, 0,208 mmol) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK AH-H 30x250 mm 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

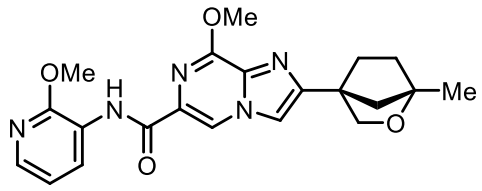
*Pico 1: Ejemplo 584: Rendimiento 28,4 mg, 29%; LCMS m/z = 465,2 $[M+H]^+$;

*Pico 2: Ejemplo 585: Rendimiento 29,1 mg, 30%; LCMS m/z = 465,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,24 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,37 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,24 Hz, 1H), 8,07 (t, J=8,01 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (t, J=73,55 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J=7,48 Hz, 1H), 6,94 (t, J=54,63 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=3,36, 6,41 Hz, 1H), 3,81 (d, J=6,41 Hz, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,77-1,92 (m, 3H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

Ejemplos 586 y 587: 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

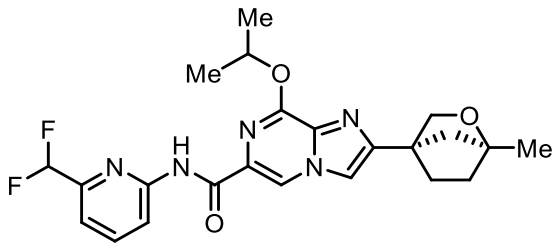
T3P® (50% en peso en EtOAc, 709 mg, 1,11 mmol) y TEA (365 mg, 3,61 mmol) se agregaron a una mezcla de ácido 8-metoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 352, 84 mg, 0,2 mmol, 2NaCl) y 2-metoxipiridin-3-amina (28 mg, 0,226 mmol) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 5 min y con radiación de mW a 100 °C durante 30 min. La reacción

se inactivó mediante la adición de MeOH, EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trituró con MeCN y los sólidos se lavaron con H_2O y MeCN para obtener 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida como un sólido blanco (58 mg, 71%) que se purrificó mediante cromatografía preparativa (CHIRALPAK AD-H 30x250mm 5µm, 45% MeOH en CO_2) para obtener 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.

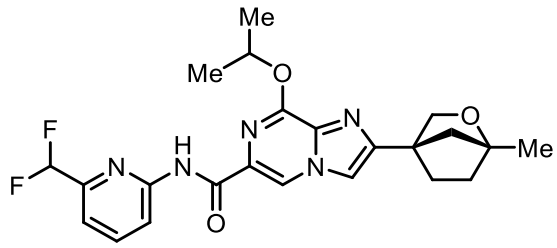
*Pico 1, Ejemplo 586, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 3H), 1,75-2,26 (m, 6H), 4,00 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 4,30 (s, 3H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 10,13 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 587, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 3H), 1,75-2,26 (m, 6H), 4,00 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 4,30 (s, 3H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplos 588 y 589: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

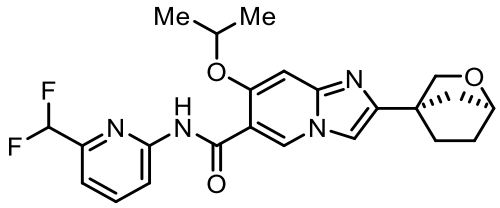
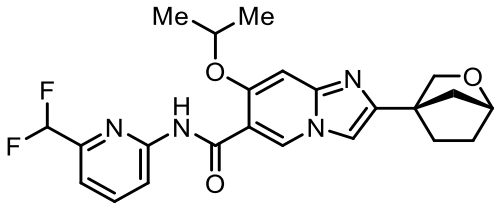
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de ácido 8-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 353) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina mediante el uso de un método análogo al descrito para los Ejemplos 586 y 587 mediante el uso de cromatografía de SFC quiral preparativa (CHIRALPAK IB 30x250 mm 5 um; 40% MeOH en CO_2).

*Pico 1: Ejemplo 588, 17,3 mg, 26%. LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl□) δ: 9,93 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,34-6,77 (m, 1H), 5,64-5,83 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,00 (d, 1H), 1,70-2,29 (m, 6H), 1,61 (dd, 6H), 1,48 (d, 3H).

*Pico 2: Ejemplo 589, 18,8 mg, 28%. LCMS m/z = 458,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,93 (s,

1H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,34-6,77 (m, 1H), 5,64-5,83 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,00 (d, 1H), 1,70-2,29 (m, 6H), 1,61 (dd, 6H), 1,48 (d, 3H).

Ejemplo 590 y Ejemplo 591: 2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida


y


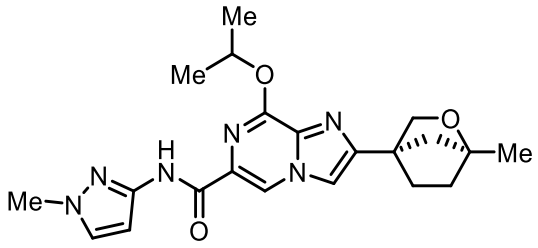
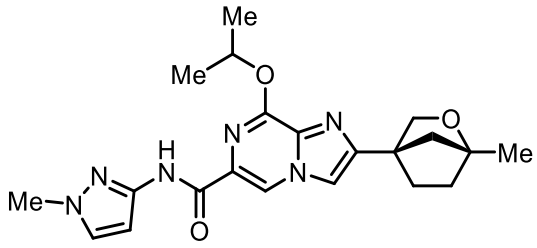
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

2-((1S,4R)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 2-((1R,4S)-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se preparó a partir de ácido 2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 348) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina mediante un método análogo al descrito para los Ejemplos 586 y 587 mediante el uso de cromatografía de SFC quiral preparativa (CHIRALPAK IB 30x250 mm 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 590, 18 mg, 34%. LCMS m/z = 443,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,74 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,29-6,69 (m, 1H), 4,74-4,97 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 1,72-2,23 (m, 6H), 1,61 (d, 6H)

*Pico 2, Ejemplo 591, 18 mg, 34%. LCMS m/z = 443,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,74 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,27-6,69 (m, 2H), 4,83 (td, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,89 (s, 1H), 1,76-2,18 (m, 6H), 1,61 (d, 6H).

Ejemplos 592 y 593: 8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida


y


*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

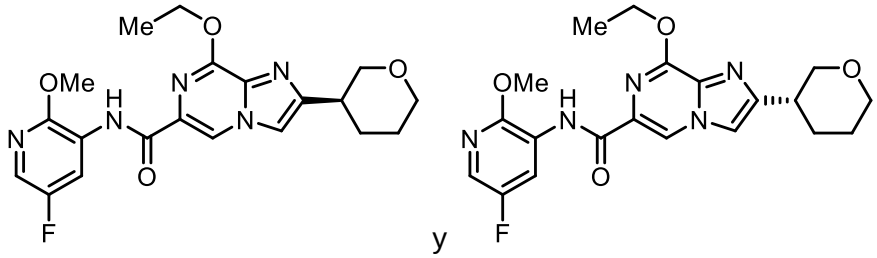
HATU (125 mg, 0,328 mmol) y DIPEA (155 mg, 1,20 mmol) se agregaron a una mezcla de ácido 8-

isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 353, 99,4 mg, 0,222 mmol, 2NaCl) y 1-metilpirazol-3-amina (42 mg, 0,432 mmol) en DMF (1,5 mL) y se agitó a ta durante 2,5 h. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (24g, 100% EtOAc). El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de SFC quiral preparativa (CHIRALPAK IB 30x250mm 5 µm; 40% MeOH en CO_2) para obtener 8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.

*Pico 1: Ejemplo 592. Pico 1: LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,80 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,83 (spt, 1H), 3,94-4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,75-2,30 (m, 6H), 1,56 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

*Pico 2: Ejemplo 593. Pico 2: LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ□ 8,80 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,83 (spt, 1H), 3,93-4,17 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,76-2,26 (m, 6H), 1,56 (d, 6H), 1,48 (s, 3H).

<u>Ejemplos 594 y 595: (S)-8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y (R)-8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida</u>



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

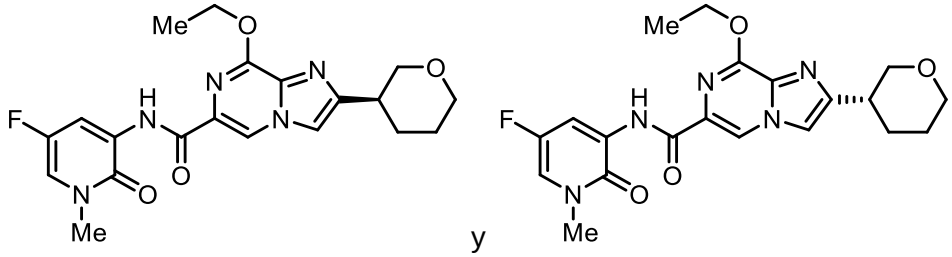
(S)-8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y (R)-8-etoxi-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de cromatografía de SFC quiral del Ejemplo 271 (CHIRALPAK AD-H; 30x250mm 5µm; 40% MeOH + 0,1% DEA en CO_2)

*Pico 1, Ejemplo 594: LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,21 (br dd, 1H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 4,73-4,85 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,58-8,73 (m, 2H), 10,17 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 595: LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,21 (br dd, 1H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,89-

3,99 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 4,73-4,85 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,58-8,73 (m, 2H), 10,17 (s, 1H).

Ejemplo 596 y Ejemplo 597: (S)-8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y (R)-8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y

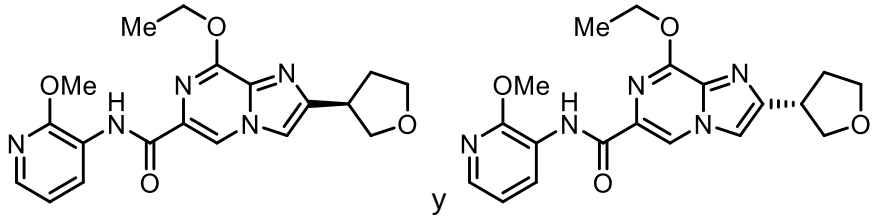
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

(S)-8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida and (R)-8-etoxi-N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de cromatografía de SFC quiral del Ejemplo 272 (CHIRALPAK IA; 30x250 mm 5 µm; 40% MeOH + 0,1% DEA en CO_2)

*Pico 1, Ejemplo 596: LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (t, 3H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 4H), 3,80-3,92 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,72 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,52-10,64 (m, 1H).

*Pico 1, Ejemplo 597: LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,65 (m, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 4H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,56-8,65 (m, 2,H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 598 y Ejemplo 599: (R)-8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y (S)-8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y

*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

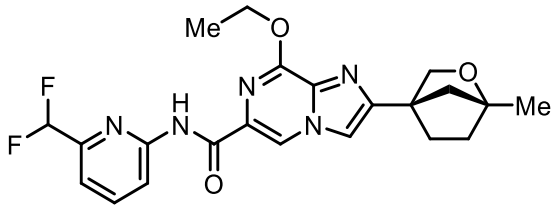
(R)-8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida and (S)-8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se

obtuvieron a partir de 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Ejemplo 273) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 30x250mm 5 µm; 40% MeOH + 0,1% DEA en CO_2).

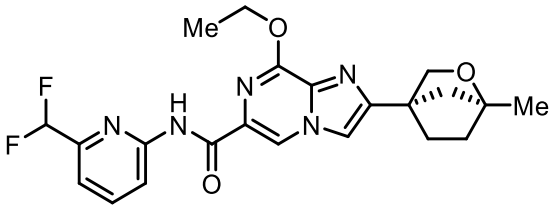
*Pico 1, Ejemplo 598: LCMS m/z = 384,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,12 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,55-8,66 (m, 1H), 7,89 (dd, J1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,77 (q, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,98-4,10 (m, 4H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,70 (quin, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 1H), 1,64 (t, 3H).

*Pico 2, Ejemplo 599: LCMS m/z = 384,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,16 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 2H), 3,74 (quin, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,67 (t, 3H).

Ejemplo 600 y Ejemplo 601: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamide



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

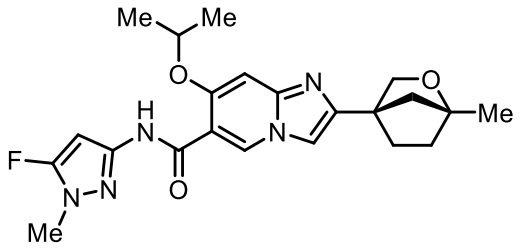
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida–(Ejemplo 274) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm 5 µm; 40% MeOH + 0,1% DEA en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 600: LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43-1,52 (m, 4H), 1,65 (t, 3H), 1,79-1,91 (m, 3H), 1,98 (d, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 6,43-6,70 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,64-8,73 (m, 1H), 9,90-10,04 (m, 1H).

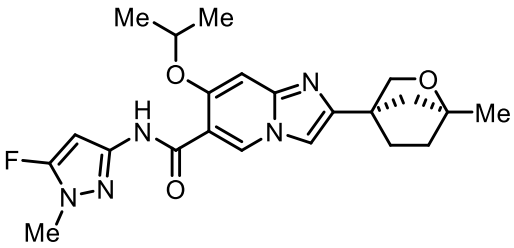
*Pico 2, Ejemplo 601: LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,65 (t, 3H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,98 (d, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 6,43-6,70 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,64-8,73 (m, 1H), 9,90-10,04 (m, 1H).

Ejemplo 602 y Ejemplo 603: N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-

7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



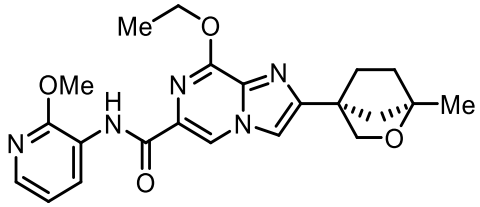
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida de (Ejemplo 284) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK IB 30x250mm 5 µm; 30% EtOH + 0,1% DEA en CO_2).

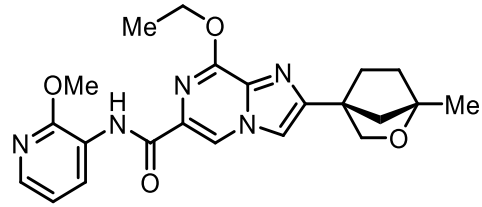
*Pico 1, Ejemplo 602: LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (m, 3H), 1,57 (d, 6H), 1,83-2,01 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 2H), 3,70 (d, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 603: LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (m, 3H), 1,57 (d, 6H), 1,83-2,01 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 2H), 3,70 (d, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 604 y Ejemplo 605: 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



y



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

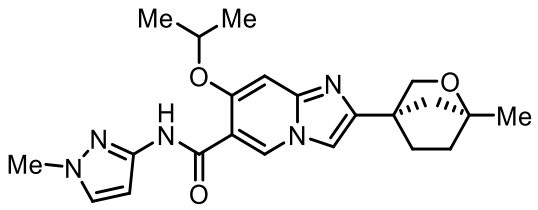
T3P® (50% en peso en EtOAc, 576 mg, 0,904 mmol) se agregó a una mezcla de 2-metoxipiridin-3-amina (33,7 mg, 0,27 mmol) y ácido 8-etoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 335, 57,4 mg, 0,181 mmol) en piridina (2 mL) y se agitó a 22 °C durante la noche. La mezcla se diluyó mediante H_2O y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL) y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna automática (24 g SiO2, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH en heptano) para

obtener 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (45,3 mg, 59%) como un sólido blancuzco que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de SFC quiral para obtener 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-etoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (CHIRALPAK IB 30x250 mm 5 µm; 45% EtOH + 0,1% DEA en CO_2)

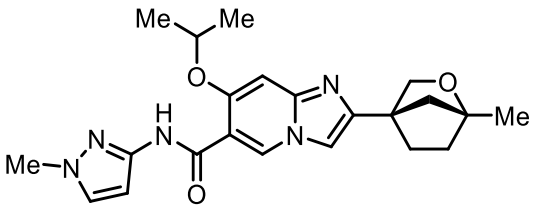
*Pico 1, Ejemplo 604: LCMS m/z = 424,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,52 (m, 3H), 1,66 (t, 3H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,08-2,26 (m, 2H), 4,01 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 10,15 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 605: LCMS m/z = 424,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,52 (m, 3H), 1,66 (t, 3H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,08-2,26 (m, 2H), 4,01 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,81 (q, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 10,15 (s, 1H).

Ejemplos 606 y 607: 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



*La estereoquímica se asignó de forma arbitraria

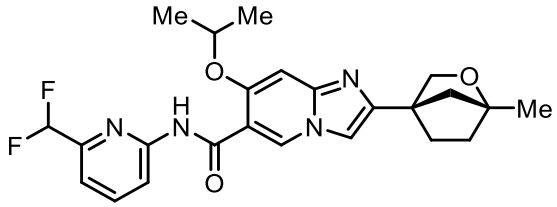
7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida t 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-isopropoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 414) mediante el uso de SFC quiral preparativa (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

*Pico 1; Ejemplo 606: LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,74-4,86 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

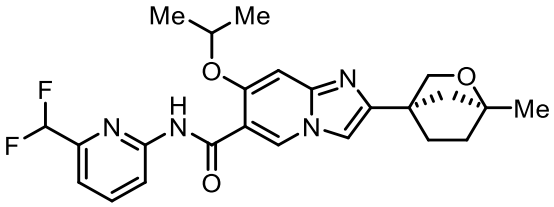
*Pico 2; Ejemplo 607: LCMS m/z = 410,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,58 (d,

6H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,79 (dt, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplos 608 y 609: N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



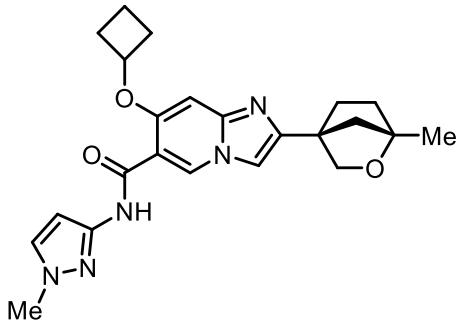
T3P® (50% en peso en EtOAc, 1,07 g, 1,68 mmol) y TEA (730 mg, 7,21 mmol) se agregó a ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298, 89,5 mg, 0,200 mmol, 2NaCl) y clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (39,7 mg, 0,220 mmol) en un vial de microondas. La mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, 100% EtOAc 100%) para obtener N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco (58,8 mg, 64,4%). La muestra se purificó mediante SFC quiral preparativa (CHIRALPAK IB 30x250mm, 5 µm; 30% MeOH en CO_2) para obtener los compuestos del título.

*Pico 1, Ejemplo 608, N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (13 mg). LCMS m/z = 457,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (600 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,48 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,78-2,28 (m, 6H), 3,94 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 6,47-6,76 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,63-7,74 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,44 (br d, 1H), 9,05-9,18 (m, 1H).

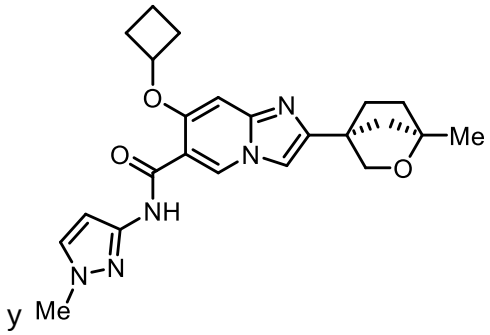
*Pico 2, Ejemplo 609, N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (14 mg). LCMS m/z = 457,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,77-2,23 (m, 6H), 3,97 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,83 (spt, 1H), 6,33-6,68 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplos 610 y 611: 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-

3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



y



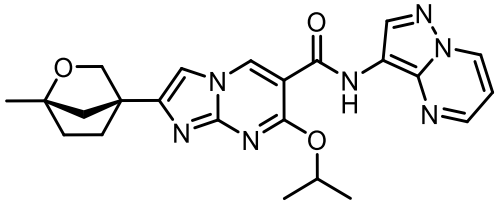
*estereoquímica asignada de forma arbitraria

7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 561, 287 mg) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

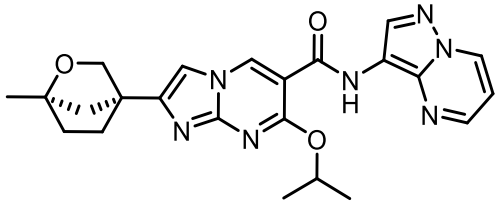
*Pico 1, Ejemplo 610, como un sólido blanco (102 mg). LCMS m/z = 422,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,40-1,53 (m, 3H), 1,74-2,24 (m, 8H), 2,31-2,49 (m, 2H), 2,58-2,76 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 6,62-6,72 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 1H), 7,62-7,74 (m, 1H), 8,96-9,11 (m, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 611, como un sólido blancuzco (109 mg). LCMS m/z = 422,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,42-1,53 (m, 3H), 1,74-2,25 (m, 8H), 2,31-2,53 (m, 2H), 2,57-2,79 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,92-5,08 (m, 1H), 6,62-6,72 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 7,47-7,61 (m, 1H), 7,63-7,75 (m, 1 H), 8,97-9,11 (m, 1H).

Ejemplo 612 y Ejemplo 613: 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



y



*estereoquímica asignada de forma arbitraria

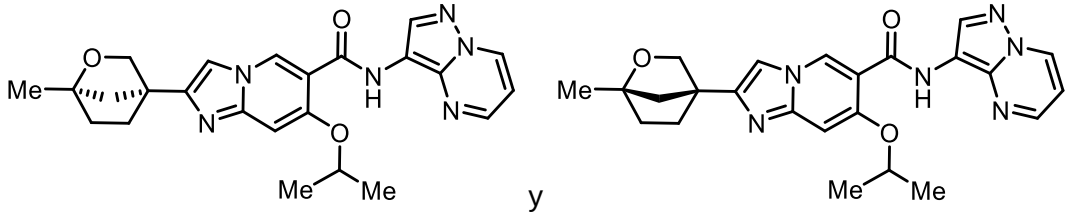
T3P® (50% en peso en EtOAc, 845 mg, 1,33 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345, 88 mg,

0,266 mmol), pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (49,9 mg, 0,372 mmol) en piridina (1,8 mL) se agregó a temperatura ambiente y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Tlos extractos combinados se secaron (MgSO4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante SFC preparativa (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm, 5 um; 40% EtOH + 0,1% DEA en CO_2) para obtener 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 612, 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (13,6 mg, 11%). LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,67 (d, 7H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,21 (br d, 1H), 3,99 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,88 (dt, 1H), 6,85 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,45 (s, 1H),

*Pico 2, Ejemplo 613, 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2,2,1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (13,70 mg, 11%). LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,67 (d, 7H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,20 (br d, 1H), 3,99 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,88 (dt, 1H), 6,85 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).

Ejemplo 614 y Ejemplo 615: 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

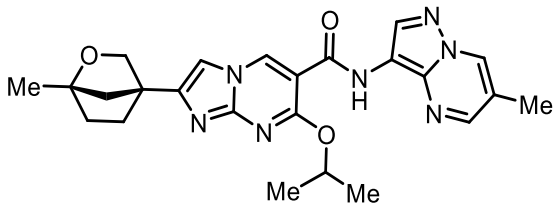
7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 417) mediante cromatografía de SFC quiral preparativa (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 614, 16,5 mg, 59%; LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,78-2,22 (m, 6H), 3,97 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,87 (quin, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,01 (s,

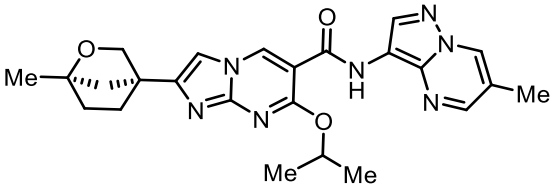
1H), 7,35 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 615, 15,5 mg, 55%; LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,77-2,23 (m, 6H), 3,97 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,81-4,93 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplos 616 y 617: 7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



y



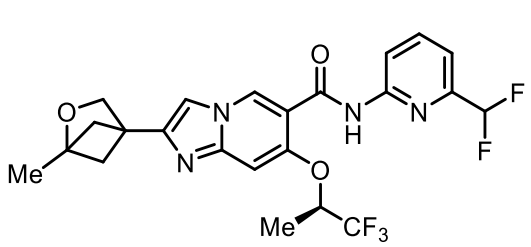
*estereoquímica asignada de forma arbitraria

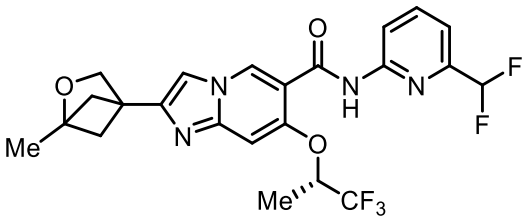
7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (Ejemplo 569, 50 mg) mediante cromatografía de SFC quiral (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 µm; 40% MeOH en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 616, como un sólido blanco (11,5 mg). LCMS m/z = 462,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,36 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,7-2,1 (m, 6H), 2,30 (d, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 5,63 (quin, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 617, como un sólido blanco (11,9 mg). LCMS m/z = 462,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,36 (s, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,7-2,1 (m, 6H), 2,30 (d, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 5,63 (quin, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Ejemplos 618 y 619: (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida





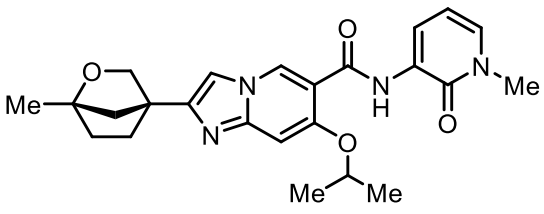
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

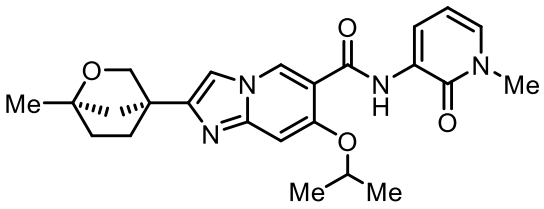
N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 323) se purificó adicionalmente mediante SFC (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 µm: 30% IPA + 0,1% DEA en CO_2) para obtener (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 618: (R)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (19,3 mg, 14,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 2,00 (dd, 2H), 2,12 (br d, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,32-6,72 (m, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,38-8,53 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 619: (S)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-7-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (16,5 mg, 12,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,12 (br s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,98 (br s, 1H), 6,36-6,68 (m, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,05 (s, 1H)

Ejemplos 620 y 621: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida





*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

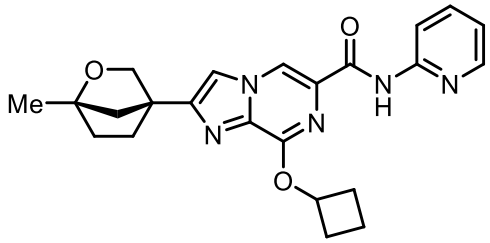
A una mezcla de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298, 150 mg, 0,454 mmol) y 3-amino-1-metil-piridin-2-ona (73,3 mg, 0,590 mmol) en piridina (1,14 mL) se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc, 1,44 g, 2,27 mmol) y la reacción

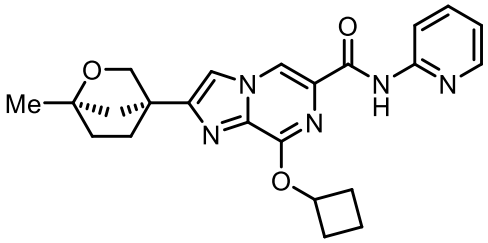
se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante SFC (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 um, Método: 40% EtOH + 0,1% DEA en CO_2) para proporcionar dos enantiómeros. Cada uno se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 0-60% 3:1 EtOAc:EtOH en heptanos para obtener 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 620, 55,3 mg, 28%; LCMS m/z = 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,78-4,87 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 621, 52,4 mg, 26%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (s, 3H), 1,56-1,71 (m, 6H), 1,78-1,95 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,85 (spt, 1H), 6,26 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,26-7,39 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplos 622 y 623: 8-ciclobutoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 8-ciclobutoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida





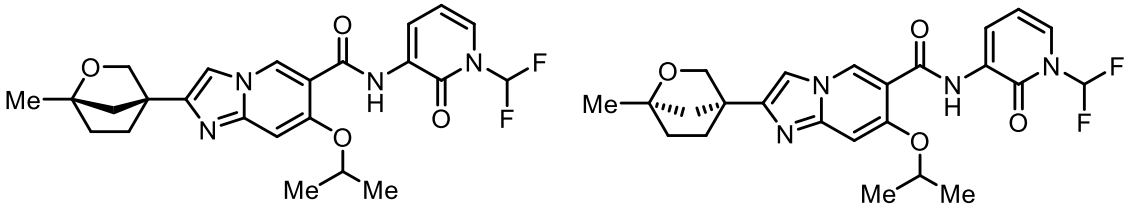
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

A una mezcla de 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico ácido (Preparación 369, 100 mg, 291 mmol) and piridin-2-amina (32,9 mg, 0,349 mmol) en piridina (1,46 mL) se le agregó T3P® (50% en peso en EtOAc, 927 mg, 1,46 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante SFC (CHIRALPAK IB 30x250 mm 5 µm: 45% MeOH + 0,1% DEA en CO_2) para obtener 8-ciclobutoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 8-ciclobutoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 622, 21 mg, 17%; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,53 (m, 3H), 1,79-2,03 (m, 5H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,57 (br s, 1H), 7,10-7,19 (m, 1H), 7,53 -7,60 (m, 1H), 7,82 (br t, 1H), 8,37-8,48 (m, 2H), 8,65-8,71 (m, 1H), 10,03 (br s, 1H)

*Pico 2, Ejemplo 623, 22,4 mg, 18%; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,79-1,98 (m, 5 H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,48-5,65 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 8,34- 8,47 (m, 2H), 8,63-8,70 (m, 1H), 9,99 (br s, 1H)

Ejemplos 624 y 625: N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

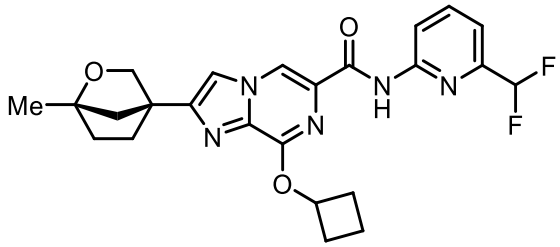
N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 298) y 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2-ona de acuerdo ocn el procedimiento descrito en los Ejemplos 622 y 623.

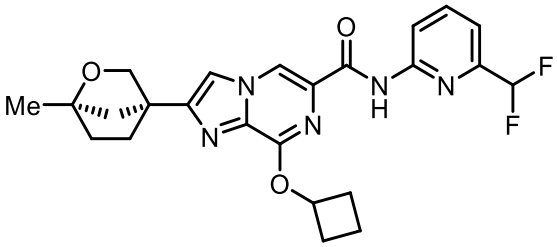
*Pico 1, Ejemplo 624, LCMS m/z = 473,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (s, 3H), 1,53 (d, 6H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,81 (spt, 1H), 6,32 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,52-7,89 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 625, 37,3 mg, 17,4%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (s, 3H), 1,53 (d, 6H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,81 (spt, 1H), 6,32 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,52-7,90 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplos 626 y 627: 8-ciclobutoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-ciclobutoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-

carboxamida





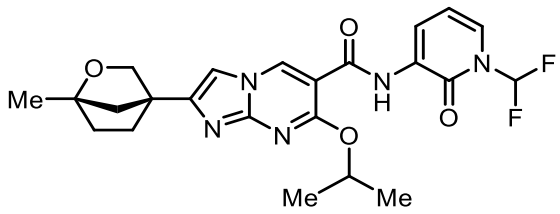
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

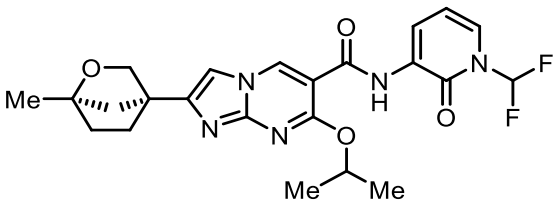
8-ciclobutoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y 8-ciclobutoxi-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de ácido 8-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (Preparación 369) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 622 y 623.

*Pico 1, Ejemplo 626, 30,4 mg, 22%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,79-1,94 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,53 (quin, 1H), 6,41-6,74 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 627, 28,4 mg, 20,6%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51 (s, 3H), 1,79-1,92 (m, 3H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,43-2,62 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H), 4,03 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,53 (quin, 1H), 6,43-6,77 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,46-8,56 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

Ejemplos 628 y 629: N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida





*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

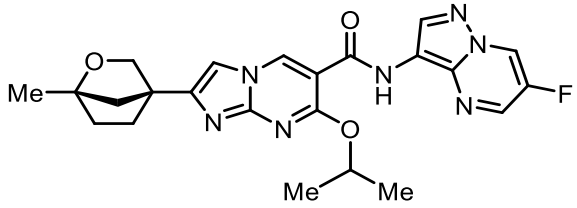
N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-

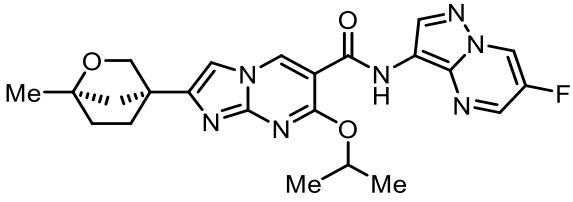
a]pirimidina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345) y clorhidrato de 3-amino-1-(difluorometil)piridin-2-ona, de acuerdo con un método similar al descrito en los Ejemplos 622 y 623, pero mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm 5 µm: 40% EtOH + 0,1% DEA en CO_2)

*Pico 1, Ejemplo 628, 27,6 mg, 21,7%; LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45-1,53 (m, 3H), 1,61 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 5,89 (spt, 1H), 6,42 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,64-8,03 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 629, 28,5 mg, 22,4%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 3H), 1,61 (d, 6H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 5,89 (spt, 1H), 6,42 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,64-8,00 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplos 630 y 631: N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida





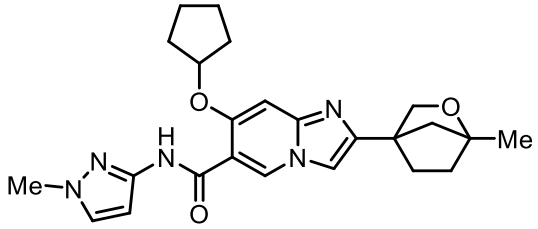
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y N-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7-isopropoxi-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345) y 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina, de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 622 y 623, con la excepción del uso de las siguientes condiciones de SFC (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm 5 µm: 40% EtOH + 0,1% DEA en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 630, 54,1 mg, 21,2%; LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,51 (m, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,86 (spt, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

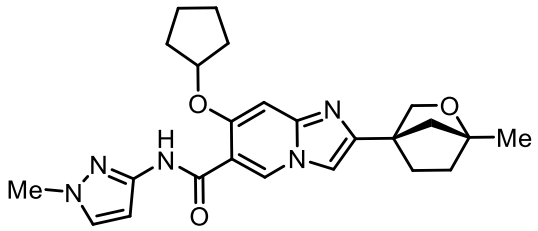
*Pico 2, Ejemplo 631, 51,8 mg, 20,3%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,54 (m, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,94 (d, 1H), 2,00-2,13 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 5,86 (spt, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

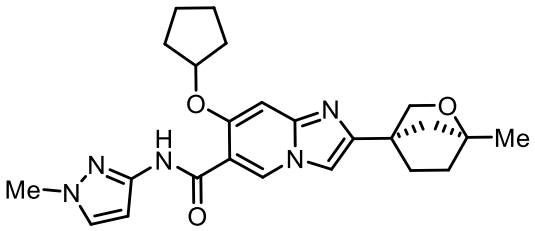
Ejemplo 632: 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Se agregó HATU (224,6 mg, 0,589 mmol), DIPEA (145 mg, 1,12 mmol) y 1-metilpirazol-3-amina (65,4 mg, 0,673 mmol) a una solución de ácido 7-ciclopentoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 328, 200 mg, 0,561 mmol) en DMF (5 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se purificó mediante HPLC preparativa-F para obtener 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida. LCMS m/z = 436,3 $(M+H)^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,38 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 3H), 1,74-1,85 (m, 5H), 1,85-1,96 (m, 3H), 1,99-2,11 (m, 3H), 3,17 (d, 2H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,10 (q, 1H), 5,08-5,18 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplos 633 y 634: 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida





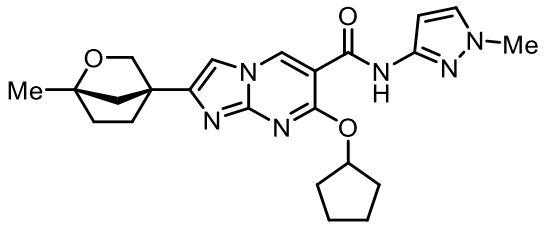
*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

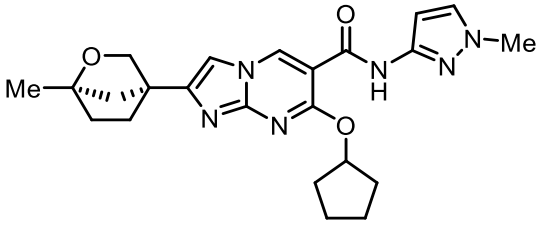
7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se obtuvieron a partir de 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (Ejemplo 632) mediante SFC (CHIRALPAK AD-H 30x250mm 5 µm; 40% IPA + 0,1% DEA en CO_2).

*Pico 1, Ejemplo 634, LCMS m/z = 436,3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,46 (s, 3H), 1,70-2,22 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 5,09-5,21 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,02 (s, 1H),

*Pico 2, Ejemplo 633, LCMS m/z = 436,3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 1,46 (s, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,02-2,22 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 5,09-5,18 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,02 (s, 1H)

Ejemplos 635 y 636: 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida





*Estereoquímica asignada de forma arbitraria.

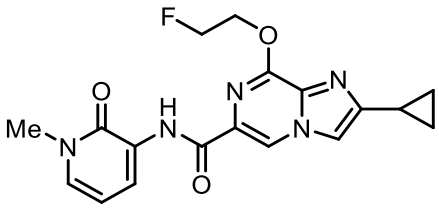
A 7-ciclopentiloxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico ácido (Preparación 328, 150 mg, 419,70 umol) y 1-metilpirazol-3-amina (61,14 mg, 629,55 umol) en DMF (1,4 mL) se le agregó HATU (176,01 mg, 461,67 umol) y DIPEA (216,97 mg, 1,68 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se dividió entre EtOAc y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con (0-60% 3:1 EtOAc:EtOH en heptanos) y se purificó adicionalmente mediante SFC (CHIRALPAK IB 30x250 mm, 5 µm: 40% EtOH + 0,1% DEA en CO_2) para obtener 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida and 7-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida.

*Pico 1, Ejemplo 635, 7,8 mg, 4,21%; LCMS m/z = 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,34-1,43 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 5H), 2,16 (br dd, 2H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 5,86-5,98 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 10,08 (s, 1 H).

*Pico 2, Ejemplo 636, 6,6 mg, 3,6%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,34-1,43 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 3H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 4H), 2,12-2,26 (m, 3H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 5,92 (tt, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,09 (s, 1 H)

Ejemplo 637: trifluoroacetato de 2-ciclopropil-8-(2-fluoroetoxi)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

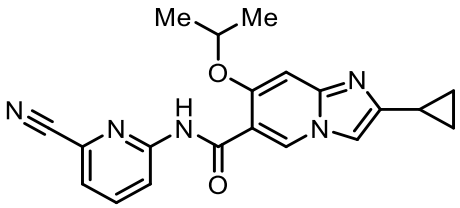
il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



.TFA

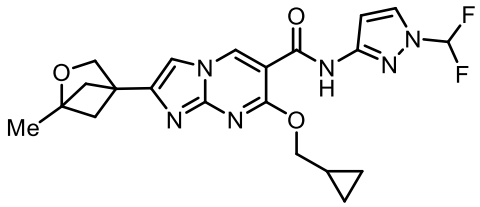
1-fluoro-2-yodo-etano (26 mg, 0.149 mmol) se agregó en una parte a una suspensión de 2-ciclopropil-8-hidroxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Preparación 394, 44,2 mg, 0,136 mmol) y K_2CO_3 (37,6 mg, 0,271 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se inactivó ocn solución de NH_4Cl sacuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa-D para obtener trifluoroacetato de 2-ciclopropil-8-(2-fluoroetoxi)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. LCMS m/z = 372,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,79-0,92 (m, 2H), 0,92-1,05 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 1H), 3,47-3,72 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,90 (dd, 1H), 5,00 (dd, 1H), 6,32-6,42 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,99-8,12 (m, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,87-9,01 (m, 1H), 10,45 (s, 1H).

Ejemplo 638: N-(6-cianopiridin-2-il)-2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



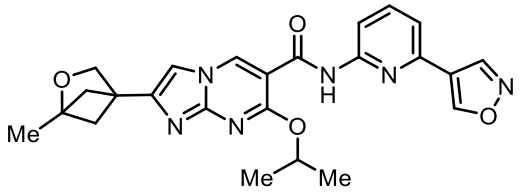
DABAl-Me3 (28,37 mg, 0,111 mmol) se agregó a una solución de 2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 254, 37,95 mg, 0,138 mmol) y 6-aminopiridina-2-carbonitrilo (16,48 mg, 0,138 mmol) en THF(0,5 mL) y la mezcla se purgó con Ar durante 30 segundos y luego se calentó a 160 °C en condiciones de mW durante 5 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (2x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. The residue was se purificó mediante HPLC preparativa-J para obtener N-(6-cianopiridin-2-il)-2-ciclopropil-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (5,3 mg, 10,6%). LCMS m/z = 362,0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ: 0,94-1,01 (m, 4H), 1,58 (d, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 4,81 (p, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 639: 7-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



A una solución de ácido 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 314, 100 mg, 0,30 mmol), 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-amina (83,3 mg, 0,62 mmol) y HATU (139 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TEA (61,5 mg, 0,62 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa-F para obtener 7-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (15 mg, 11%). LCMS m/z = 445,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ : 0,51-0,53 (m, 2H), 0,71-0,74 (m, 2H), 1,47-1,51 (m, 4H), 1,85-1,86 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,31 (s, 1H)

Ejemplo 640: 7-isopropoxi-N-(6-(isoxazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida

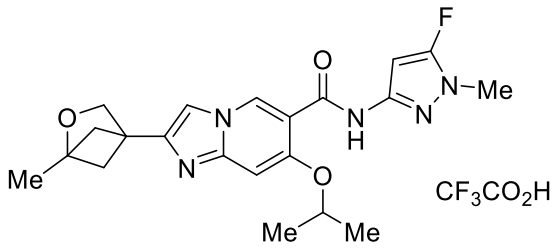


Parte A: A una solución de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 128, 70,6 mg, 0,189 mmol) y 6-bromopiridin-2-amina (98,1 mg, 0,567 mmol) en piridina (4 mL) se le agregó T3P® (50% en EtOAc, 4 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-7-isopropoxi- 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido blanco (30 mg, 26%) que se usó en la Parte B a continuación. LCMS m/z = 473,8 $[M+H]^+$

Parte B: A una solución de N-(6-bromopiridin-2-il)-7-isopropoxi- 2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (30 mg, 0,0635 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se le agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (12,4 mg, 0,0635 mmol), K_3PO_4 (40,5 mg, 0,191 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,65 mg, 0,00635 mmol) en N_2 y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 2) y las capas orgánicas combinadas

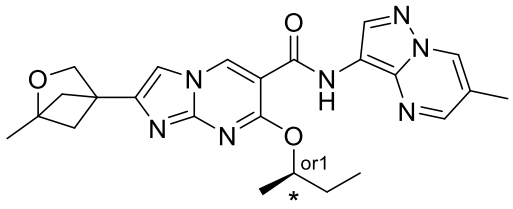
se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa-J para obtener 7-isopropoxi-N-(6-(isoxazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida como un sólido blanco (5,0 mg, 17,1%). LCMS m/z = 461,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ: 1,50 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,90-1,84 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,64-5,73 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,39 (s, 1H)

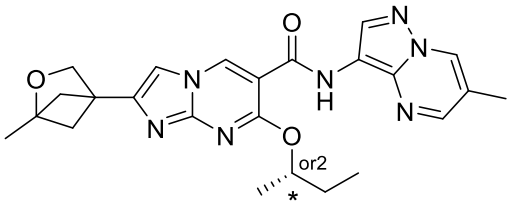
Ejemplo 641: trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



El uso de un método análogo al descrito para el Ejemplo 252 mediante el uso de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 78) y clorhidrato de 5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-amina se obtuvo trifluoroacetato de N-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (54,4 mg, 32,6%). LCMS m/z = 414,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,63 (d, 6H), 2,01 (dd, 2H), 2,27 (br s, 2H), 3,70 (d, 3H), 4,08 (s, 2H), 5,00 (spt, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplos 642 y 643: rel-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y rel-(S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida





*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

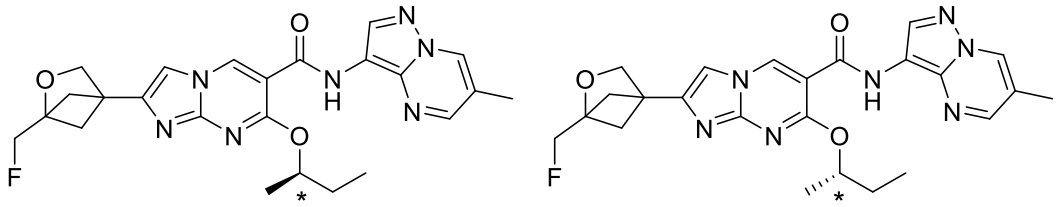
A una solución de 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (71,5 mg, 483 µmol, 2,0 eq.) en piridina (2 mL) se le agregó ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 399, 80,0 mg, 241 µmol, 1,0 eq.) y T3P (2 mL) a 20 °C. La

reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título racémico (100 mg, 80,7% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC preparativa (Columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 um); Fase móvil: de 60% a 60% de NH_3H_2O ETOH al 0,1%; Velocidad de flujo (ml/min): 80; Temp. de columna: 35 °C) para proporcionar dos enantiómeros.

*Pico 1, Ejemplo 642; 31,9 mg, 31,90% de rendimiento; LCMS: m/z = 462,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,74-5,69 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,43 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 643; 26,9 mg, 26,90% de rendimiento; LCMS: m/z = 462,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,74-5,69 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,42 (brs, 1H).

Ejemplos 644 y 645: rel-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y rel-(S)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

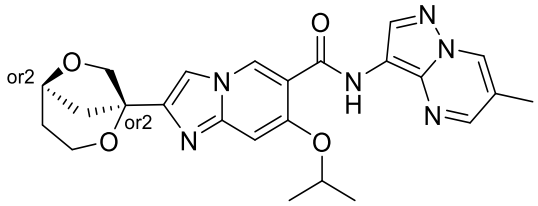
A una solución de ácido rac-(R)-7-(sec-butoxi)-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 402, 76,3 mg, 515 µmol, 2,0 eq.) en piridina (2 mL) se le agregó el compuesto **5** (90,0 mg, 257 µmol, 1,0 eq.) y T3P (2 mL) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4; se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (PE: EA de 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título racémico (100 mg, 72,8% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC preparativa (Columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 um); Fase móvil: de 60% a 60% de NH_3H_2O ETOH al 0,1%; Velocidad de flujo (ml/min): 80; Temp. de columna: 35 °C) para

proporcionar dos enantiómeros.

*Pico 1, Ejemplo 644; 49,9 mg, 49,9% de rendimiento; LCMS: m/z = 480,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,76-4,66 (m, 2H), 5,74-5,70 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,42 (brs, 1H).

*Pico 2, Ejemplo 645; 44,7 mg, 44,7%; LCMS: m/z = 480,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). 1,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,76-4,66 (m, 2H), 5,74-5,69 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,42 (brs, 1H).

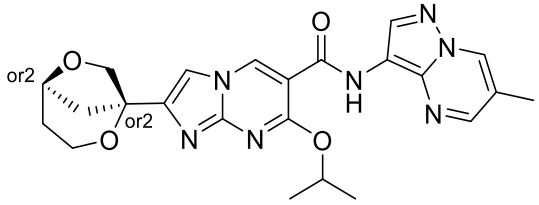
Ejemplo 646: rel-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



A una solución de ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Preparación 404, 50,0 mg, 0,150 mmol, 1,0 eq.) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (44,6 mg, 0,301 mmol, 2,0 eq.) en piridina (1,00 mL) se le agregó T3P (1,00 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se ajustó mediante $NaHCO_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Tla capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en Na_2SO_4. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Columna:Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 um; Fase móvil: de 49% a 69% de agua (0,05%(NH_4HCO_3)-ACN) para obtener el compuesto del título racémico (50,0 mg, 71,9% de rendimiento) como un sólido blanco, que se purificó mediante SFC (Columna: ChiralPak OJ – 3 100*4,6 mm I.D., 3 µm; Fase móvil: A: CO_2 B: iso-propanol (0.05% DEA); Isocrático: 40% B; Velocidad de flujo: 2,8 mL/min; Temp. de columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar) para proporcionar rel-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (20,3 mg, 40,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, MeOH-d_4) δ : 1,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,87 (td, *J* =12,0 6,5 Hz, 1H), 2,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 4,24-3,93 (m, 3H), 4,35 (d, *J* = 9,51 Hz, 1H), 4,81-4,65 (m, 1H), 5,02 (dt, *J* =12,0 6,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

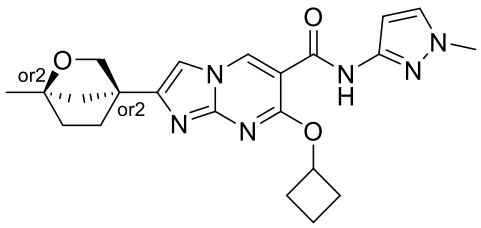
Ejemplo 647: rel-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-

a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



A una solución de ácido rac-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 407, 80,0 mg, 240 µmol, 1 eq.) y 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (53,3 mg, 360 µmol, 1,5 eq.) en piridina (3 mL) se le agregó T_3P (3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo, que se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 7. Y esta mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó en Na_2SO_4, se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar para proporcionar el residuo, que se purificó mediante Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar el compuesto del título racémico (106 mg, 95,3% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante SFC (Columna: Chiralcel OJ-3 100¡Á4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO_2 B:etanol (DEA al 0,05%); Isocrático: 40% B; Velocidad de flujo: 2,8 mL/min; Temp. de columna: 35 °C; ABPR: 1500 psi) para proporcionar rel-2-((1R,5R)-2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (38,96 mg, 36,64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z = 464,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,89-1,79 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,77-4,74 (m, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

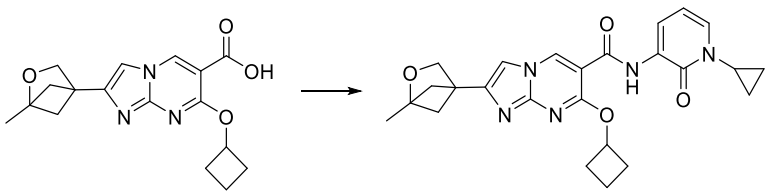
Ejemplo 648: rel-7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



A una solución de 2-amino-4-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida (Preparación 411, 72,8 mg, 312 µmol, 1,0 eq.) y rac-2-bromo-1-((1R,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etan-1-ona (60,0 mg, 208 µmol, 1,5 eq.) en tBuOH (2,00 mL) se le agregó Na_2CO_3 (66,2 mg, 624 µmol, 3,0 eq.). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Luego, la capa orgánica combinada se secó

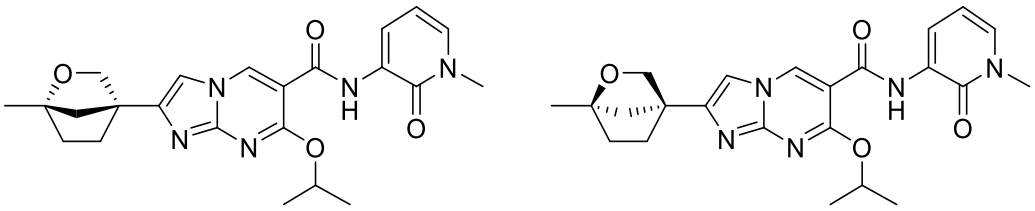
con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (de PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título racémico como un sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (Columna: ChiralCel OD-3 (150 x 4,6 mm, 3 µm), 40 °C; Fase móvil: 50% de 0,05% DEA IPA) para proporcionar rel-7-ciclobutoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (19,4 mg, 21,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 423,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,48 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplo 651: 7-ciclobutoxi-N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



A una mezcla de ácido 7-ciclobutoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 313, 60 mg, 0,18 mmol) y 3-amino-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (38 mg, 0,25 mmol) en piridina (1 mL) se le agregó una solución de T3P® (50% en peso en EtOAc)® (0,91 mmol, 0,5 mL, 50% de pureza) a ta. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida a la masa [XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100 mm] con elución con la Fase móvil A: MeCN; Fase móvil B: H_2O, Modificador: 0,1% NH_4OH para proporcionar 7-ciclobutoxi-N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (24,6 mg, 29% de rendimiento). m/z 462,0 (M+H)+, δ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,90 - 0,94 (m, 2 H) 1,03 - 1,08 (m, 2 H) 1,43 (s, 3 H) 1,73 - 1,80 (m, 3 H) 1,90 - 1,97 (m, 1 H) 1,99 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 5 H) 3,87 (s, 2 H) 5,36 - 5,52 (m, 1 H) 6,31 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=7,32, 1,83 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,44 (dd, J=7,32, 1,83 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

Ejemplo 652 y Ejemplo 653: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4R)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida y 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4S)-1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

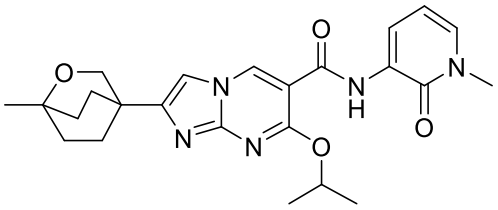
A una solución de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico (Preparación 345, 150 mg, 0,453 mmol) y 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (112 mg, 0,91 mmol) en Piridina (3,0 mL, 37 mmol) se le agregó una solución de T3P® (50% en peso en EtOAc)® (3,0 mL, 5 mmol, 50% de pureza). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con una mezcla de agua (10 mL) $NaHCO_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 um; Fase móvil: con elución con 49%-69% de agua (0,05%(NH_4HCO_3)-ACN) para proporcionar 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (90,0 mg, 0,195 mmol, 43,1% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco racémico. LCMS m/z = 438,3 $[M+H]^+$. El producto racémico se purificó mediante TLC (Columna: Phenomenex - Cellulose-2 (250 mm *30 mm, 5 um); Fase móvil: A: CO_2 B: iso-propanol (0.05% DEA); Isocrático: 60% B; Velocidad de flujo: 2,8 mL/min; Temp. de columna: 35 °C; Contrapresión: 1500 psi) para proporcionar el Ejemplo 652 (Pico 1, 35,2 mg, 44,0% de rendimiento, >99% ee) y el Ejemplo 653 (Pico 2, 28,4 mg, 35,5% de rendimiento, >99% ee) como sólidos amarillos.

*Pico 1, Ejemplo 652: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4R)1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida, 35,2 mg, ^{1}H NMR: (500MHz, Metanol-d4) δ ppm = 9,34 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,45 (s, 3H); LCMS m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

*Pico 2, Ejemplo 653: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4S)1-metil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida, 28,4 mg, ^{1}H NMR: (500MHz, Metanol-d4) δ ppm = 9,30 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,12 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,45 (s, 3H); LCMS m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

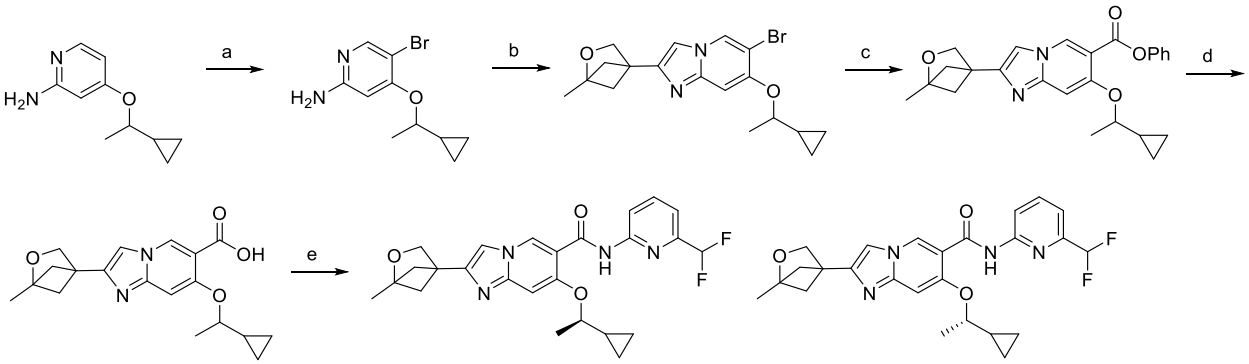
Ejemplo 654: 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-

il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



A una solución de ácido 7-isopropoxi-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilico (Preparación 359, 50 mg, 0,145 mmol) y 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (35,9 mg, 0,290 mmol) en T3P® (50% en peso en EtOAc)® (2,5 mL, 50% en EtOAc) se le agregó piridina (2,50 mL, 31 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. A la mezcla se le agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Luego, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; Fase móvil: con elución con 33%- 63% de agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN) para proporcionar 7-isopropoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida (32,0 mg, 44,7% de rendimiento, 91% de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,81 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,18 (s, 3H); LCMS m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

Ejemplos 655 y 656: (R)-7-(1-ciclopropiletoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (S)-7-(1-ciclopropiletoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

Etapa a: Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,6 g, 3,37 mmol) a una mezcla de 4-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-amina (600 mg, 3,37 mmol) en MeCN (5,6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó en $MgSO_4$, se filtró, se concentró para obtener 5-

bromo-4-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-amina (0,7 g, 2,72 mmol, 81% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. LCMS (ESI) m/z 257,0 (M+H)+.

Etapa b: Una mezcla de 5-bromo-4-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-amina (700 mg, 2,72 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)etanona (595 mg, 2,72 mmol) y $NaHCO_3$ (686 mg, 8,16 mmol) en MeCN (3,9 mL) y tolueno (3,9 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de la adición de sílice y MeOH, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (carga seca, 0-40% gradiente de 3:1 EtOAC/EtOH en Heptanos) para obtener -bromo-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (700 mg, 68% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 379,1 $(M+H)^+$.

Etapa c: Se agregó trietilamina (4,65 mmol, 644 uL) a una mezcla de -bromo-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (700 mg, 1,86 mmol), diacetoxi paladio (12,5 mg, 55,8 µmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (64,5 mg, 111,6 µmol) y formiato de fenilo (4,65 mmol, 500 µL) en MeCN (4,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y luego se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-60% gradiente de 3:1 EtOAC/EtOH en Heptanos) para obtener 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilat o de fenilo (700 mg, 90% de re). LCMS (ESI) m/z 419,3.

Etapa d: Una mezcla de 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de fenilo (450,0 mg, 1,08 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (90,6 mg, 2,16 mmol) rn MeOH (0,5 mL), THF (3,9 mL) y agua (0,9 mL) se agitó 16 h a temperatura ambiente antes de diluirse con agua y ajustarse hasta pH ~2 con una solución de ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener ácido 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. Se supone 100% de rendimiento. LCMS (ESI) m/z 262,2 (M+H)+.

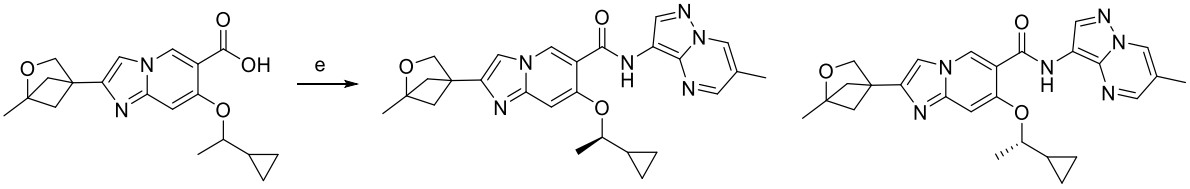
Etapa e: A una mezcla de ácido 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (120 mg, 350 µmol), clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (82 mg, 455,6 µmol) en piridina (1,2 mL) se le agregó una solución de T3P® (50% en peso en EtOAc)® (1,75 mmol, 1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida a la masa [XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100mm] con elución con Fase móvil A: MeCN; Fase móvil B: H_2O, Modificador: 0,1% NH_4OH para proporcionar 7-(1-ciclopropiletoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-

metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (25 mg) que se sometió a separación quiral (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm, 5 um Método: 30% MeOH con/ 0,1% DEA en CO_2 (velocidad de flujo: 100 mL/min, ABPR 120 bar, MBPR 40 psi, temp. de columna 40 °C) para obtener:

*Pico 1, Ejemplo 655: (R)-7-(1-ciclopropiletoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2,1,1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (6,1 mg), m/z 469,2 (M+H)+, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,39 - 0,58 (m, 2 H) 0,74 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 1,38 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,56 (d, J=6,02 Hz, 3 H) 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,06 (d, J=4,52 Hz, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,11 - 4,24 (m, 1 H) 6,29 - 6,65 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,88 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -116,32 (d, J=9,54 Hz, 1 F).

*Pico 2: Ejemplo 656: (S)-7-(1-ciclopropiletoxi)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (6,2 mg), m/z 469,2 (M+H)+, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,36 - 0,55 (m, 2 H) 0,74 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 1,37 - 1,46 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,56 (d, J=6,02 Hz, 3 H) 1,95 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 2,06 (br d, J=4,77 Hz, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,17 (quin, J=6,53 Hz, 1 H) 6,31 - 6,69 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 2 H) 7,88 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -116,32 (d, *J*=9,54 Hz, 1 F).

Ejemplos 657 y 658: (R)-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y (S)-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



*Estereoquímica asignada de forma arbitraria

A una mezcla de ácido 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Ejemplo 655, 120 mg, 350,5 µmol), clorhidrato de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (82 mg, 455,6 µmol) en piridina (1,2 mL) se agregó una solución de T3P® (50% en peso en EtOAc)® (1,75 mmol, 1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida a la masa [XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100 mm] con elución con la Fase móvil A: MeCN; Fase móvil B: H_2O, Modificador: 0,1% NH_4OH para proporcionar 7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-

il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (15 mg) que se sometió a separación quiral (CHIRALPAK AD-H 30x250 mm, 5 um Método: 30% EtOH w/ 0,1% DEA en CO2 (velocidad de flujo: 100 mL/min, ABPR 120 bar, MBPR 40 psi, temp. de columna 40 °C) para obtener:

*Pico 1: Ejemplo 657, (R)-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (2,9 mg), m/z 473,6 (M+H)+, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,41 - 0,56 (m, 2 H) 0,71 (br d, J=8,28 Hz, 2 H) 1,54 (s, 3 H) 1,55 - 1,60 (m, 1 H) 1,64 (d, J=6,02 Hz, 3 H) 1,97 (br d, J=4,52 Hz, 2 H) 2,08 (br d, J=4,27 Hz, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 4,11 - 4,18 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,26 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H).

*Pico 2: Ejemplo 658, (S)-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2,1,1]hexan-4-il)-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (2,9 mg), m/z 473,6 (M+H)+, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,41 - 0,53 (m, 2 H) 0,70 (br d, J=8,28 Hz, 2 H) 1,54 (s, 3 H) 1,56 - 1,61 (m, 1 H) 1,64 (d, J=6,02 Hz, 3 H) 1,97 (br d, J=5,77 Hz, 2 H) 2,08 (br d, J=4,27 Hz, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,26 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H).

ENSAYOS

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de IRAK4. Las propiedades inhibidoras de los compuestos de la invención que se describen en la presente pueden resultar evidentes en las evaluaciones realizadas en cualquiera de los ensayos siguientes.

Ensayo bioquímico

El ensayo bioquímico de ATP de 10 µM de 2 horas emplea un formato MesoScale Detection (MSD). La reacción de cinasa se basa en la fosforilación con IRAK4 de un péptido etiquetado con biotina (secuencia de bucle de activación de IRAK1 360-389).

La reacción de cinasa en 30 µl se lleva a cabo en una placa de ensayo de polipropileno de 384 pocillos con IRAK4 0,1 nM, sustrato de péptido biotinilado 1,6 µM y ATP 10 µM en Hepes 50 mM, pH 7,5, NaCl 60 mM, $MgCl_2$ 5 mM, $MnCl_2$ 0,25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,01%, y DMSO al 1% (de soluciones madre de DMSO compuestas) durante 2 horas a temperatura ambiente. La actividad se inactiva con 11 µl de EDTA 70 mM, pH 8.

Se agregaron 30 µl de la mezcla de reacción inactivada a pocillos equivalentes de una placa MesoScale revestida con estreptavidina de 384 pocillos (Meso Scale Discovery #L21SA-1) para detectar el sustrato de péptido biotinilado. Luego de 1 hora de incubación de la placa a temperatura ambiente con mezcla suave, se lavaron los pocillos de la placa 3 veces con Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 al

0,02%.

Luego, se agrega un volumen de 25 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-P-treonina 1:500 y anticuerpo Sulfo Tag de cabra antirratón 1:500 (Meso Scale Discovery R32AB-1) en Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 0,02% y BSA al 2% a cada pocillo. Luego de 1 hora de incubación de la placa a temperatura ambiente con mezcla suave, se lavan los pocillos de la placa 3 veces con Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,02%. Se agrega un volumen de 40 µl de amortiguador de lectura 2X MSD (Meso Scale Discovery R92TC-1) a cada pocillo y se lee la placa inmediatamente en un lector de placas MSD (Meso Scale Discovery).

El ensayo bioquímico de IRAK4 y ATP 1 mM de 2 horas se llevó a cabo tal como se indicó anteriormente, pero con IRAK4 100 pM y ATP 1 mM.

Tabla de datos de potencia:

Ejemplo número	Ensayo bioquímico IRAK4 (ATP 10 µM, 2 h), IC_{50} (µM)	Ensayo bioquímico IRAK4 (ATP 1 mM, 2 h), IC_{50} (µM)
1		0,0298
2		0,0586
3		0,2169
4		0,2349
5		0,0721
6		0,1514
7		0,0166
8	0,009	0,0263
9	0,009	0,0242
10	0,008	0,0293
11	0,002	0,0034
12	0,032	
13	0,017	
14	0,026	
15	0,031	
16	0,008	
17	0,002	
18	0,001	
19	0,006	

20	0,003	
21	0,003	0,0085
22	0,005	0,0180
23	0,025	
24	0,007	0,0210
25		0,0031
26		0,1238
27		0,0198
28		0,0969
29		0,0041
30		0,0735
31		0,0150
32	0,008	0,0130
33	0,005	0,0140
34	0,057	
35	0,012	
36	0,008	0,0262
37	0,009	0,0253
38	0,002	0,0048
39	0,024	
40	0,009	0,0305
41	0,005	0,0157
42	0,031	
43	0,002	0,0032
44	0,003	0,0088
45	0,013	0,0401
46	0,037	
47	0,092	
48	0,013	0,0400
49	0,350	
50	0,003	
51	0,003	
52		0,0075

53		0,0352
54		0,0065
55		0,0135
57		0,0041
58		0,0105
59		0,0137
60		0,0288
61		0,0351
62		0,0038
63		0,0078
64	0,001	0,0017
65	0,001	0,0015
66		0,0250
67		0,0397
68		10,0000
69		0,0444
70		0,0169
71		0,0311
72	0,008	
73	0,001	
74	0,005	0,0134
75	0,006	
76		0,0095
77		0,0740
78		0,0475
79		0,0126
80		0,0290
81		0,2316
82		0,1191
83		0,2635
84		7,5106
85	0,001	
86		0,0340

87		0,0329
88		0,0509
89		5,6945
90		0,0015
91	0,079	
92		0,0003
93		0,0002
94		0,0178
95		0,0005
96		0,0002
97		0,0003
98		0,0038
99		0,0073
100		0,0178
101		0,0175
102		0,0004
103		0,0032
104		0,0476
105	0,043	
106	0,080	
107	0,013	0,0400
108		0,0669
109		0,1145
110		0,0082
111		0,0198
112		0,5135
113		0,0357
114		0,0153
115		0,0061
116		0,0106
117	0,567	
118	0,004	0,0174
119	0,792	

120	0,018	
121	0,003	0,0092
122	0,015	0,0579
123	0,741	
124	0,122	
125	0,004	0,0129
126	0,660	
127	0,200	
128	0,067	
129	0,016	
130	0,140	
131	0,025	
132	0,034	
133	0,255	
134	0,632	
135	0,014	0,0645
136	0,944	
137	0,132	
138	0,065	
139	0,725	
140	0,822	
141	0,008	0,0245
142	0,014	0,0383
143	0,010	0,0354
144	0,007	0,0251
145	0,013	0,0419
146	0,009	0,0311
147	0,010	0,0417
148	0,087	
149	0,794	
150	0,023	
151	0,046	
152	0,023	

153	0,019	
154	0,412	
155	0,230	
156	0,147	
157	0,021	
158	0,008	0,0257
159	0,020	
160	0,070	
161	0,346	
162	0,001	0,0016
163	0,688	
164	0,037	
165	0,024	
166	0,306	
167	0,073	
168	0,011	0,0378
169	0,012	0,0296
170	0,002	0,0053
171	0,845	
172	0,021	
173	0,004	0,0160
174	0,007	0,0477
175	0,744	
176	0,030	
177	0,861	
178	0,305	
179	0,004	0,0089
180	0,019	
181	0,169	
182		0,5593
183		0,0069
184		0,2078
185		0,0434

186		0,3119
187		0,1484
188		0,3262
189		0,0165
190		0,1109
191		0,2699
192		0,0429
193		0,0027
194		0,6237
195		0,1233
196		0,0091
197		0,1658
198		0,0759
199		0,1810
200		0,0115
201		0,3785
202		0,0137
203	0,004	0,0096
204		0,4292
205		0,0341
206		0,0128
207		0,0147
208		0,0209
209		0,0057
210		0,3023
211		0,0116
212		0,0160
213		0,0607
214		0,0715
215		0,0013
216		0,0005
217		0,0017
218		0,0002

219		0,0069
220		0,0115
221		0,0006
222		0,0081
223		0,0022
224		0,0086
225		0,0052
226		0,0024
227		0,0003
228		0,0052
229		0,0393
230		0,0030
231		0,0071
232		0,0031
233		0,0025
234		0,0053
235		0,0035
236		0,0002
237		0,0003
238		0,0064
239		0,0008
240		0,0023
241		0,0015
242		0,0013
243		0,0002
244		0,0059
245		0,0003
246		0,0002
247		0,0002
248		0,0002
249		0,0007
250		0,0013
251		0,0153

252		0,0004
253		0,0004
254		0,0010
255		0,1579
256		0,0009
257		0,0003
258		0,0596
259		0,0005
260		0,0005
261		0,0047
262		0,0280
263		0,0002
264		0,0002
265		0,0067
266		0,0013
267		0,0020
268		0,0083
269		0,0012
270		0,0023
271		0,0073
272		0,0098
273		0,0047
274		0,0016
275		0,0007
276		0,0009
277		0,0061
278		0,0011
279		0,0038
280		0,0019
281		0,0264
282		0,0087
283		0,0025
284		0,0056

285		0,0060
286		5,9810
287		7,1366
288		1,2307
289		0,0002
290		0,0276
291		0,0125
292		0,0026
293		0,0028
294		0,0056
295		0,0097
296		0,0011
297		0,0048
298		0,0630
299		0,0005
300		0,0022
301		0,0066
302		0,0077
303		0,0014
304		0,0050
305		0,0005
306		0,0031
307		0,0005
308		0,0020
309		0,0299
310		0,0010
311		0,0014
312		0,0021
313		0,0036
314		0,0258
315		0,0045
316		0,0050
317		0,0220

318		0,0010
319		0,0016
320		0,0004
321		0,0003
322		0,0019
323		0,0007
324		0,0020
325		0,0086
326		0,0019
327		0,0372
328		0,0060
329		0,0012
330		0,0002
331		0,0020
332		0,0052
333		0,0052
334		0,0599
335		0,0006
336		0,0021
337		0,0004
338		0,0105
339		0,0008
340		0,0067
341		0,0009
342		0,0010
343		0,0048
344		0,0034
345		0,0022
346		0,0085
347		0,0006
348		0,0082
349		0,0053
350		10,0000

351		10,0000
352		6,5279
353		0,0025
354		0,0053
355		0,0016
356		0,0011
357		0,0003
358		0,0017
359		0,0009
360		0,0111
361		0,0037
362		0,0082
363		0,0086
364		0,0057
365		0,0128
366		0,0065
367		0,0079
368		0,0002
369		0,0008
370		0,0016
371		0,0003
372		0,0576
373		0,0006
374		0,0014
375		0,0067
376		0,0018
377		0,0003
378		0,0002
379		0,0010
380		0,0002
381		0,0004
382		0,0046
383		0,0001

384		0,0002
385		0,0004
386		0,0012
387		0,0009
388		0,0002
389		0,0032
390		0,0090
391		0,0034
392		0,0018
393		0,0001
394		0,0057
395		0,0057
396		0,0076
397		0,0134
398		0,0002
399		0,0030
400		0,0136
401		0,0002
402		0,0002
403		0,0008
404		0,0077
406		0,0003
407		0,0052
408		0,0007
409		0,0015
410		0,0002
411		0,0008
412		0,0012
413		0,0001
414		0,0033
415		0,0085
416		0,0006
417		0,0002

418		0,0021
419		0,0033
420		0,0003
421		0,0002
422		0,0005
423		0,0054
424		0,0007
425		0,0004
426		0,0003
427		0,0007
428		0,0016
429		0,0018
430		0,0027
431		0,0008
432		0,0006
433		0,0006
434		0,0005
435		0,0051
436		0,0008
437		0,0017
438		0,0015
439		0,0028
440		0,0043
441		0,0034
442		0,0002
443		0,0017
444		0,0042
445		0,0006
446		0,0046
447		0,0014
448		0,0013
449		0,0015
450		0,0003

451		0,0065
452		0,0008
453		0,0007
454		0,0024
455		0,0012
456		0,0071
457		0,0002
458		0,0019
459		0,0084
460		0,0099
461		0,0072
462		0,0032
463		0,0057
464		0,0081
465		0,0079
466		0,0057
467		0,0010
468		0,0070
469		0,0412
470		0,0015
471		0,0058
472		0,0064
473		0,0064
474		0,0007
475		0,0088
476		0,0088
477		0,0011
478		0,0055
479		0,0092
480		0,0075
481		0,0089
482		0,0067
483		0,0090

484		0,0073
485		0,0090
486		0,0075
487		0,0027
488		0,0081
489		0,0031
490		0,0065
491		0,0023
492		0,0016
493		0,0032
494		0,0039
495		0,0088
496		0,0047
497		0,0070
498		0,0043
499		0,0017
500		0,0021
501		0,0069
502		0,0004
503		0,0055
504		0,0018
505		0,0005
506		0,0038
507		0,0095
508		0,0023
509		0,0003
510		0,0010
511		0,0042
512		0,0090
513		0,0003
514		0,0005
515		0,0014
516		0,0015

517		0,0043
518		0,0040
519		0,0030
520		0,0001
521		0,0118
522		0,0005
523		0,0023
524		0,0111
525		0,0185
526		0,0003
527		0,0044
528		0,0052
529		0,0003
530		0,0056
531		0,0008
532		0,0029
533		0,0037
534		0,0135
535		0,0011
536		0,0016
537		0,0063
538		0,0003
539		0,0229
540		0,0008
541		0,0002
542		0,0001
543		0,0044
544		0,0002
545		0,0013
546		0,0086
547		0,0008
548		0,0082
549		0,0034

550		0,0020
551		0,0019
552		0,0097
553		0,0015
554		0,0008
555		0,0016
556		0,0005
557		0,0003
558		0,0011
559		0,0007
560		0,0012
561		0,0014
562		0,0007
563		0,0005
564		0,0003
565		0,0005
566		0,0009
567		0,0002
568		0,0002
569		0,0024
570		0,0004
571		0,0017
572		0,0004
573		0,0018
574		0,0002
575		0,0007
576		0,0002
577		0,0002
578		0,0002
579		0,0004
580		0,0017
581		0,0037
582		0,0006

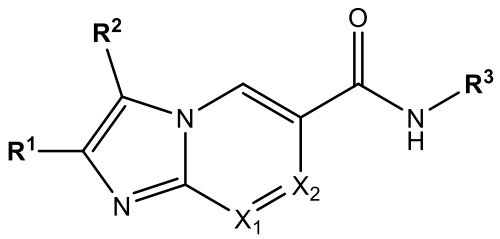
583		0,0008
584		0,0154
585		0,0115
586		0,0020
587		0,0032
588		0,0015
589		0,0024
590		0,0001
591		0,0001
592		0,0034
593		0,0065
594		0,0056
595		0,0128
596		0,0063
597		0,0140
598		0,0041
599		0,0056
600		0,0012
601		0,0019
602		0,0051
603		0,0053
604		0,0003
605		0,0004
606		0,0023
607		0,0031
608		0,0001
609		0,0001
610		0,0008
611		0,0013
612		0,0004
613		0,0005
614		0,0002
615		0,0002

616		0,0002
617		0,0006
618		0,0006
619		0,0001
620		0,0006
621		0,0014
622		0,0040
623		0,0050
624		0,0002
625		0,0003
626		0,0006
627		0,0004
628		0,0001
629		0,0003
630		0,0003
631		0,0004
632		0,0018
633		0,0016
634		0,0023
635		0,0026
636		0,0037
637		0,0445
638		0,0045
639		0,0181
640		0,0007
641		0,0062
642		0,0013
643		0,0004
644		0,0012
645		0,0005
646		0,0008
647		0,0013
648		0,0045

649		0,0002
650		0,0001
651		0,0005
652		0,0005
653		0,0011
654		0,0005
655		0,0004
656		0,0002
657		0,0009
658		0,0006

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I'):



(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido

con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5, en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y $-OR^6$, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el alquilo C_{1-5} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno; el cicloalquilo C_{3-6} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, y alcoxi C_{1-4}; el heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado, el anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y el sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c} seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}y oxo, y en donde dicho ciloalquilo C_{3-6}, fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado representados por R^{6a}están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

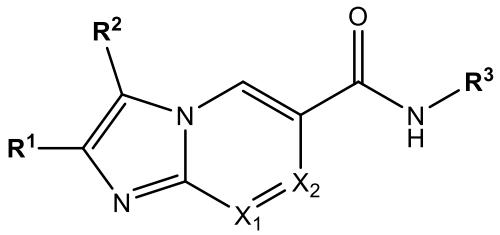
en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, alquilo $-C_{1-4}$-cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, un heterociclo C_{4-7}, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho

cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6}, o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6}, o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4}, halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; y

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula (I):



;

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo,

nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5, en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y -OR^6;

R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

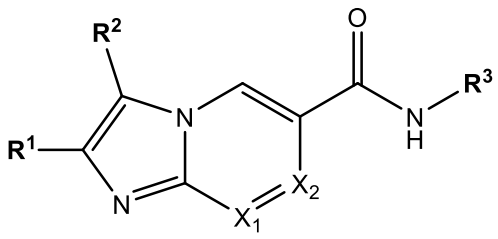
en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, -NR^8R^9, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4},

hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6}, o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6} o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4}, halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}; y

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):



;

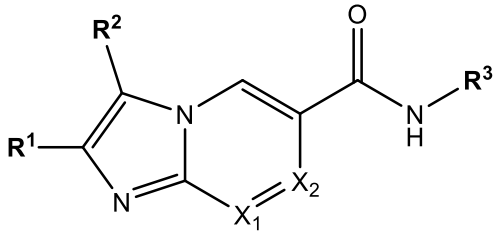
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

X_1 es N o CH; y X^2 es CR^5.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):



;

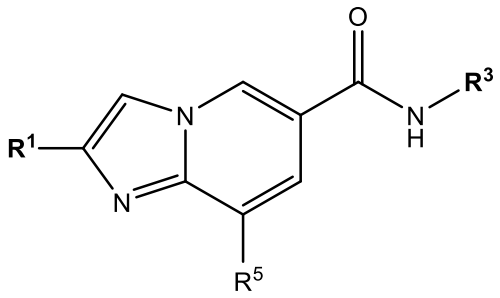
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

X_1 es CR^5 y X^2 es N o CH.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ia):

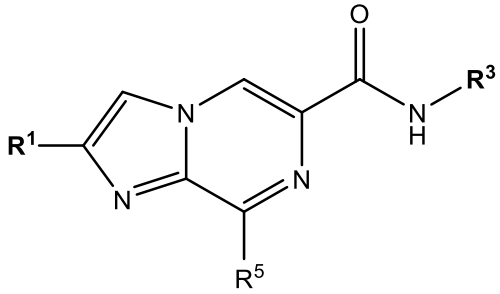


;

(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ib):

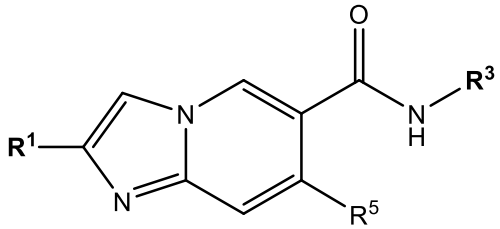


;

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ic):

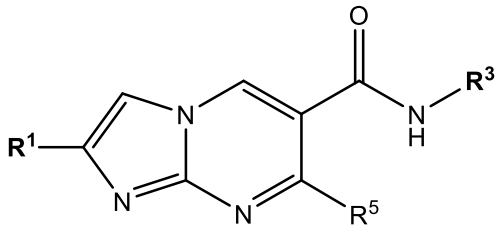


;

(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Id):



;

(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4,

iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4;

v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada aparición R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4}.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona de piridilo, oxazolilo, pirazinilo, oxadiazoilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, y dicho R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es piridinil-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} con sustituyente halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

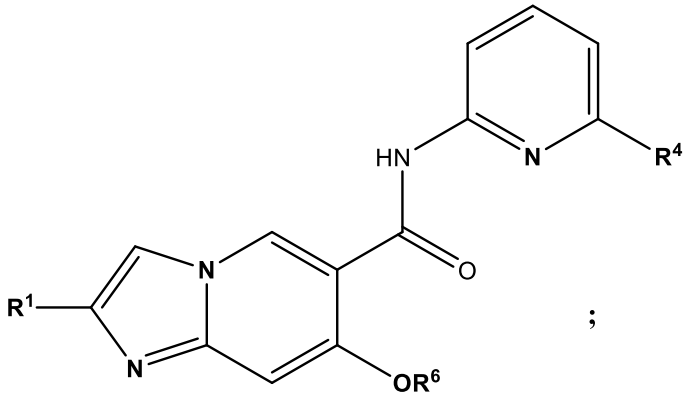
R^3 es fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} con sustituyente halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 4-oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], biciclo[3.1.0]hexano, ciclohexilo, espiro[2.5]octano, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, espiro[2.5]octano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirido[3,2-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftaleno, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano e isocromano, en donde dicho R^3

está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4}.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (II):



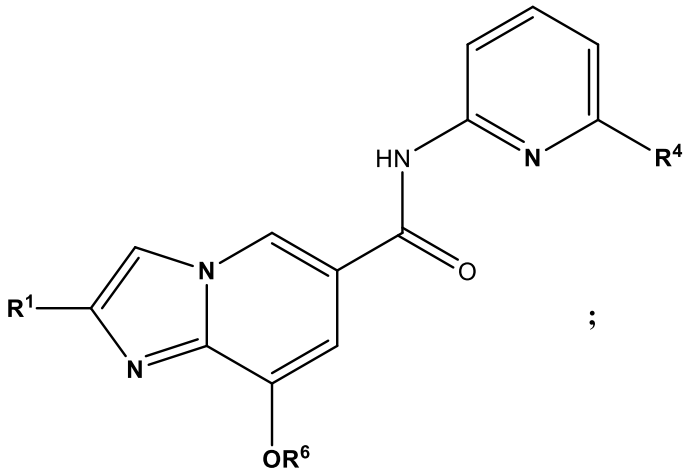
;

(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (III):



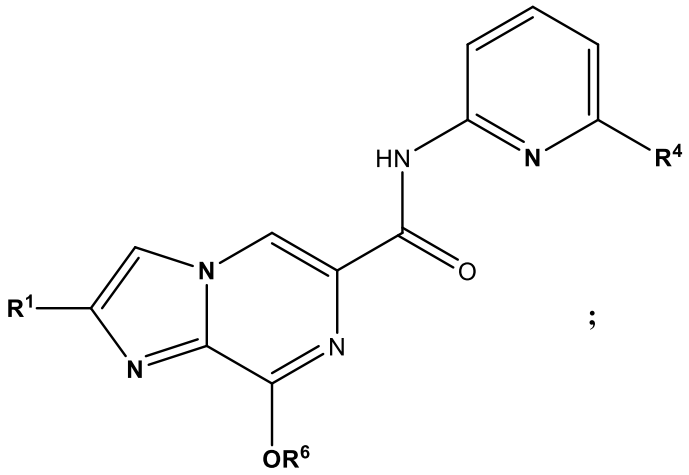
;

(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (IV):



;

(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; o R^1 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un alquilo C_{1-5} que está opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un alquilo C_{1-5} sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

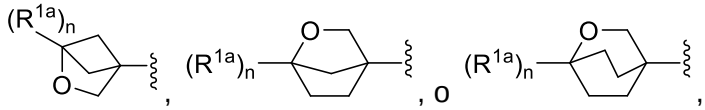
R^1 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-2}-cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2}-heterociclo C_{4-7}, en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobicíclico

espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4}, heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4}-O-alquilo C_{1-2}, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

26. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}.

27. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por la siguiente fórmula:



en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y n es 0 o 1.

28. El compuesto de la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es $-CH_3$ o CH_2F.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

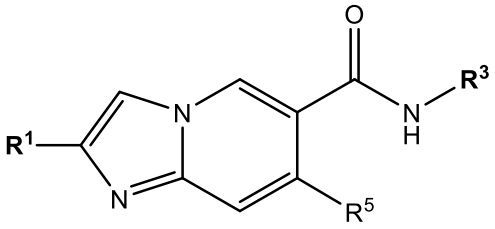
R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y

oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4}; y

R^3 es piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

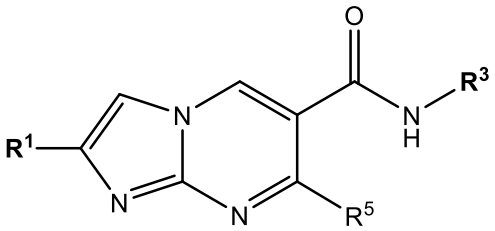
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 20-29, en donde R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4}.

31. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



(Ic)

, o



(Id)

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a};

en cada aparición, R^{1a} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4};

R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con

halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4};

R^5 es OR^6; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4}.

32. El compuesto de la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a};

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

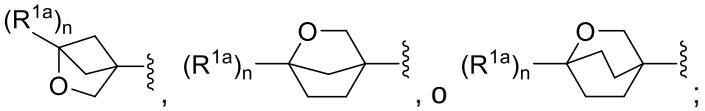
R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4};

R^5 es OR^6; y

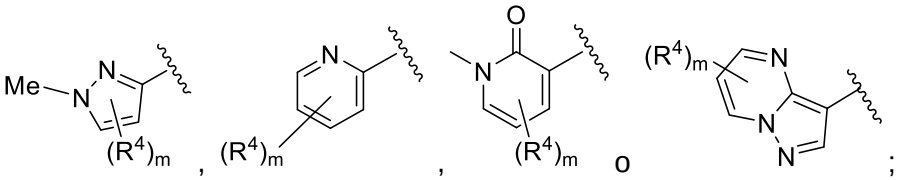
R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y halógeno.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es  ;

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

n es 0 o 1;

R^3 es  ;

R^4 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

m es 0, 1 o 2;

R^5 es OR^6; y

R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6}.

34. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es CH_3 o CH_2F; y R^4 es CH_3, CHF_2 u OH, y R^6 es $–CH(CH_3)_2$, ciclobutilo, o ciclopentilo.

35. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1-658 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, que comprende, además, uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

38. Un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 37 al sujeto.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Cronh, colitis ulcerosa, hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos por criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still en adultos, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, sepsis, accidente cerebrovascular, ateroesclerosis, celiaquía, deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y cáncer.

40. El método de la reivindicación 38, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades

óseas, enfermedades metabólicas, trastornos y/o enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedades hormonales, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, traumatismo cerebroencefálico, encefalopatía traumática crónica, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

5

500

RESUMEN

La presente invención hace referencia a derivados de Imidazo[1,2-a]piridinilo de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en los cuales todas las variables son tal como se definen en la memoria descriptiva, capaces de modular la actividad de IRAK4. Además, la invención proporciona un método para fabricar compuestos de la invención y métodos para su uso terapéutico. La invención también proporciona métodos para su preparación, para su uso médico, en particular, para su uso en el tratamiento y el control de enfermedades o trastornos que incluyen una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad de la piel, una afección y enfermedad oftálmica, y una enfermedad ósea.