

**NUEVO COMPUESTO A BASE DE IMIDAZOPIRIDINA Y COMPOSICIÓN QUE LO
CONTIENE COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA PREVENIR, ALIVIAR O TRATAR
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS GASTROINTESTINALES O ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON EL ÁCIDO GÁSTRICO**

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos a base de imidazopiridina y a composiciones que contienen los mismos como principio activo para prevenir, mejorar o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales y los trastornos relacionados con el ácido gástrico, tales como úlceras pépticas, úlceras gástricas y duodenales, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y enfermedad por reflujo no erosivo (NERD), se encuentran entre los trastornos digestivos más comunes que afectan a gran parte de la población, incluida Corea del Sur (por sus siglas en inglés, respectivamente).

Los inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) se usan ampliamente para suprimir la secreción de ácido gástrico. Sin embargo, los PPI existentes se asocian a problemas de eficacia y efectos secundarios. Específicamente, los PPI son activados por la secreción ácida para formar sulfenamidas, que posteriormente se unen de forma irreversible a los residuos de cisteína de la ATPasa H^+/K^+ , inhibiendo la secreción ácida gástrica por un largo periodo. Esto puede provocar efectos adversos tales como la proliferación de bacterias en el estómago, la estimulación de la actividad de la bomba de protones y la posibilidad de tumorigénesis debido a la hipergastrinemia. Asimismo, dado que los PPI existentes son inestables en condiciones ácidas, a menudo se formulan como fármacos con recubrimiento entérico, en cuyo caso el inicio de la acción tarda varias horas, y se necesitan aproximadamente 5 días de administración continuada para alcanzar la máxima eficacia. Además, los PPI son profármacos activados por el ácido gástrico y sólo actúan sobre la bomba de protones activa, por lo que presentan desventajas tales como un retraso en el inicio del efecto máximo, un escaso efecto en la supresión de la secreción ácida nocturna y la necesidad de tomarlos antes de las comidas. Asimismo, los PPI se metabolizan principalmente a través de la enzima CYP2C19, y existe una gran diferencia en la eficacia

farmacológica entre individuos debido a polimorfismos genéticos de la enzima CYP2C19. Recientemente, se ha confirmado que su uso prolongado aumenta el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral al inhibir la capacidad de absorción del calcio y el crecimiento de las células óseas mediante la supresión del ácido gástrico.

El bloqueante ácido competitivo con potasio (P-CAB, por sus siglas en inglés) está atrayendo la atención para mejorar las deficiencias antes mencionadas de los PPI. Estos P-CAB se unen de forma reversible y competitiva al ion K^+ de la bomba de protones (ATPasa H^+/K^+), una enzima implicada en el paso final de la secreción ácida gástrica en las células parietales gástricas, inhibiendo por lo mismo de forma potente y rápida la secreción ácida gástrica. En comparación con los PPI, estos P-CAB presentan una inhibición más fuerte en condiciones de acidez gástrica normal (pH 1-3). Sin embargo, para estos P-CAB se requiere una actividad farmacológica que disminuye con el aumento del pH. Sin embargo, algunos P-CAB mantienen su actividad farmacológica incluso a pH elevado, lo que provoca algunos efectos adversos notificados. Asimismo, dado que los P-CAB son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4, las diferencias interindividuales de eficacia son relativamente pequeñas, y la preocupación por las interacciones con fármacos metabolizados por la enzima CYP2C19 es relativamente baja. Asimismo, es fácil de tomar, tanto antes como después de las comidas, y se espera que sea muy efectivo para mejorar los síntomas nocturnos, un problema de los PPI.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

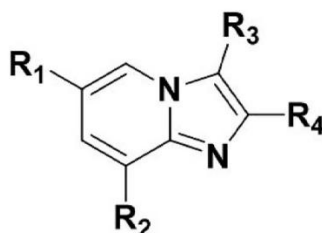
La presente invención también se refiere a los inhibidores reversibles de la bomba de protones (P-CAB). Los ejemplos representativos de inhibidores reversibles de la bomba de protones conocidos previamente incluyen fexuprazán, tegoprazán y linaprazán.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

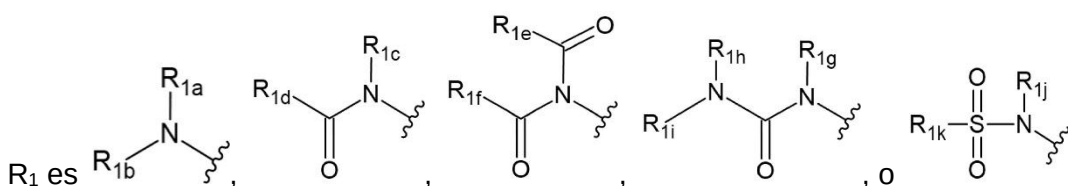
Problema técnico

La presente invención proporciona un compuesto de imidazopiridina representado por la siguiente fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como inhibidor reversible de la bomba de protones útil para prevenir, mejorar o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico:

Fórmula química 1



En la fórmula química 1,



5 en donde, R_{1a} a R_{1k} son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o
10 heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, o grupos adyacentes entre R_{1a} a R_{1k} están conectados entre sí para formar una estructura de tipo anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de tipo anillo aromático sustituido o no sustituido;

R_2 es $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} o R_{2b} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido,
15 alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido;

R_3 o R_4 son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no
20 sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido.

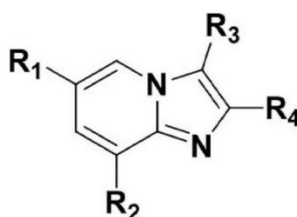
Sin embargo, los problemas técnicos a resolver por la presente invención no se limitan

a los problemas mencionados anteriormente, y otros problemas no mencionados serán claramente comprendidos por los expertos en la técnica a partir de la descripción que se muestra a continuación.

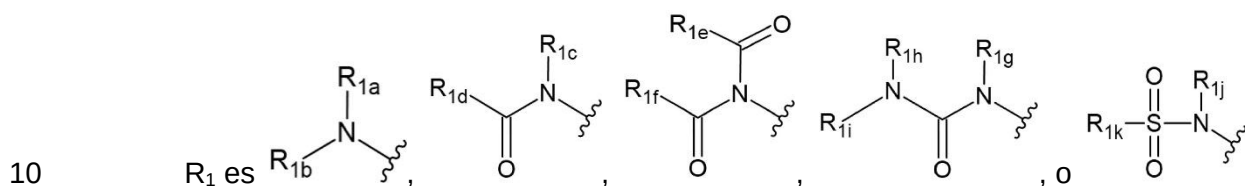
Solución técnica

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de imidazopiridina representado por la siguiente fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula química 1



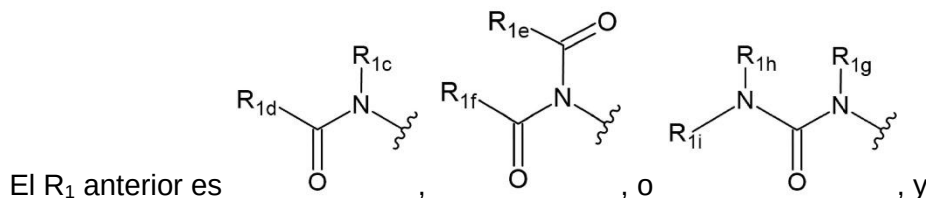
En la fórmula química 1,



15 en donde, R_{1a} a R_{1k} son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o grupos adyacentes entre R_{1a} a R_{1k} están conectados entre sí para formar una estructura de tipo anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de tipo anillo aromático sustituido o no sustituido;

20 R_2 es $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} o R_{2b} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido;

R₃ o R₄ son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido.



en este momento, R_{1c} a R_{1i} son independientemente hidrógeno, alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C12 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C12 sustituido o no sustituido, o grupos adyacentes entre R_{1c} a R_{1i} pueden conectarse entre sí para formar una estructura de anillo alifático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido.

El R₂ anterior es -NR_{2a}R_{2b}, en donde R_{2a} es hidrógeno, y R_{2b} es arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido.

Los R₃ o R₄ anteriores son independientemente hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido.

El compuesto puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

- (1) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopentanocarboxamida;
- (2) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida;
- (3) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclohexanocarboxamida;
- (4) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

- (5) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanocarboxamida;
- (6) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-1-carboxamida;
- 5 (7) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)isobutiramida;
- (8) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pivalamida;
- (9) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,2-difluoroacetamida;
- (10) 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 10 (11) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-1-carboxamida;
- (12) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida;
- 15 (13) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propionamida;
- (14) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazol-2-carboxamida;
- (15) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;
- 20 (16) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,2-difluoropropanamida;
- (17) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- (18) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanosulfonamida;
- 25 (19) (S)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-

il)propanamida;

(20) (R)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;

5 (21) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(22) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-etilurea;

(23) 1-ciclobutil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (24) 1-ciclopropil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

(25) 2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilacetato;

(26) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-idroxiacetamida;

15 (27) 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilpropanamida;

(28) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidina-2-onia;

(29) 1-(biciclo[1.1.1]pentano-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

20 (30) 1-(ciclopropilmetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

(31) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropilurea;

25 (32) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-metilurea;

(33) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-

metilurea;

(34) 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropanoato;

5 (35) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;

(36) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;

(37) 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (38) ácido 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoico;

(39) ácido 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoico;

15 (40) 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoato de etilo;

(41) 3-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoato de *terc*-butilo;

(42) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo;

20 (43) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;

(44) 1-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metilurea;

25 (45) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(46) ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicinato de metilo;

- (47) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N-metilacetamida;
- (48) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N,N-dimetilacetamida;
- 5 (49) 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;
- (50) 1-ciclopropil-3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;
- (51) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-
10 il)azetidin-1-carboxamida;
- (52) 2-acetamido-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- (53) 2-(dimetilamino)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 15 (54) 1-butil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;
- (55) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pivalamida;
- (56) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 (57) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoropropanamida;
- (58) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
- (59) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-
25 oxoetil)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- (60) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2,4-diona;

- (61) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)morfolin-4-carboxamida;
- (62) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)acetato de etilo;
- 5 (63) (S)-2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;
- (64) 2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 10 (65) (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;
- (66) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- (67) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- 15 (68) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
- (69) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxoazetidin-1-carboxamida;
- 20 (70) ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicina;
- (71) ácido 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propiónico;
- (72) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,5-triazepan-2,4-diona;
- 25 (73) N-(2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)acetamida;
- (74) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-

((tetrohidrofurano-3-il)metil)urea;

(75) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilazetidin-2-carboxamida;

5 (76) (R)-2-(azetidin-2-il)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(77) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilazetidin-1-carboxamida;

(78) (S)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (79) (S)-N²-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N¹-metilazetidin-1,2-dicarboxamida;

(80) (R)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

15 (81) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-oxoazetidin-1-il)acetamida;

(82) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida;

(83) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpiperidin-1-carboxamida;

20 (84) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida;

(85) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida;

25 (86) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida;

(87) 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilurea;

- (88) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxietyl)urea;
- (89) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (90) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida;
- (91) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida;
- (92) N⁸-(2,6-dimetilbencil)-N⁶-isopropil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina;
- 10 (93) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida;
- (94) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida;
- (95) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-hidroxiacetamido)acetamida;
- 15 (96) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;
- (97) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;
- 20 (98) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(metilamino)acetamida;
- (99) 3-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;
- (100) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;
- 25 (101) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;

- (102) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;
- (103) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxamida;
- 5 (104) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzamida;
- (105) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (106) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida;
- 10 (107) acetato de (E)-4-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilo;
- (108) acetato de (E)-4-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-metoxifenilo;
- (109) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)aziridin-15 2-carboxamida;
- (110) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-carboxamida;
- (111) acetato de (R)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo;
- 20 (112) acetato de (S)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo;
- (113) acetato de 1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)ciclopropilo;
- (114) (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-25 2-hidroxiopropanamida;
- (115) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida;

(116) 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilimidazolidin-2,4-diona;

(117) (*R*)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;

5 (118) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(119) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxiacetamido)propanamida;

10 (120) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-carboxamida;

(121) N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina; y

(122) N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener la capacidad de inhibir la actividad de la bomba de protones.

15 En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

20 El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede actuar como inhibidor reversible de la bomba de protones.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede inhibir la secreción ácida gástrica.

25 La enfermedad inflamatoria gastrointestinal o la enfermedad relacionada con el ácido gástrico puede ser al menos una seleccionada del grupo que consiste en úlcera péptica, úlcera gástrico-duodenal, úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y enfermedad por reflujo no erosivo (NERD).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición alimentaria funcional saludable para prevenir o mejorar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

5 Efectos ventajosos

El nuevo compuesto de imidazopiridina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención puede actuar como inhibidor reversible de la bomba de protones debido a su actividad inhibidora de la bomba de protones. Asimismo, tiene la ventaja de ser útil para prevenir, mejorar o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico al suprimir efectivamente la secreción ácida gástrica.

Mejor modo

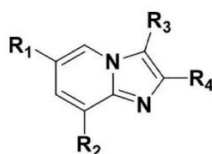
Los presentes inventores se han esforzado por desarrollar un inhibidor reversible de la bomba de protones que pueda ser útil para prevenir, mejorar o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, tales como úlcera péptica, úlcera duodenal gástrica, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y enfermedad por reflujo no erosivo (NERD). Como resultado, los presentes inventores han sintetizado nuevos compuestos de imidazopiridina, y han confirmado que tienen actividad inhibidora de la bomba de protones en experimentos *in vitro* e inhiben efectivamente la secreción ácida gástrica en experimentos *in vivo*, resultando por lo mismo la presente invención.

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

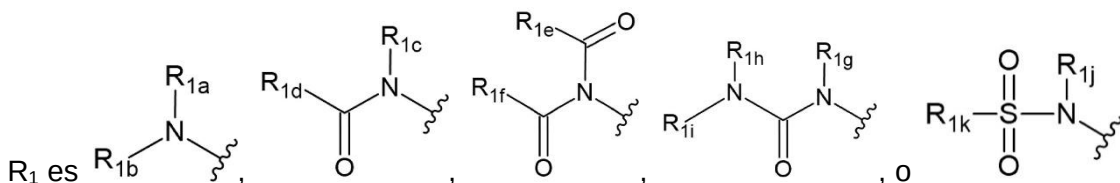
Nuevo compuesto de imidazopiridina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

La presente invención proporciona un compuesto de imidazopiridina representado por la siguiente fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula química 1



En la fórmula química 1,



en donde, R_{1a} a R_{1k} son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, o grupos adyacentes entre R_{1a} a R_{1k} están conectados entre sí para formar una estructura de tipo anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de tipo anillo aromático sustituido o no sustituido;

R_2 es $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} o R_{2b} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido;

R_3 o R_4 son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, alquinilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido.

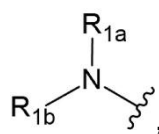
Como se usa en la presente, “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene un heteroátomo. Aquí, “C” representa el número de átomos de carbono no sustituidos con un heteroátomo.

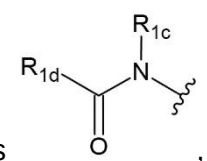
Asimismo, como se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo alifático compuesta por átomos de carbono, y “arilo” se refiere a una estructura de anillo aromático compuesta por átomos de carbono. Mientras tanto, como se usa en la presente, “heteroarilo” abarca tanto estructuras de anillos alifáticos que contienen heteroátomos como estructuras de anillos aromáticos sustituidos o no sustituidos. Aquí, “C” representa el número

de átomos de carbono no sustituidos con un heteroátomo.

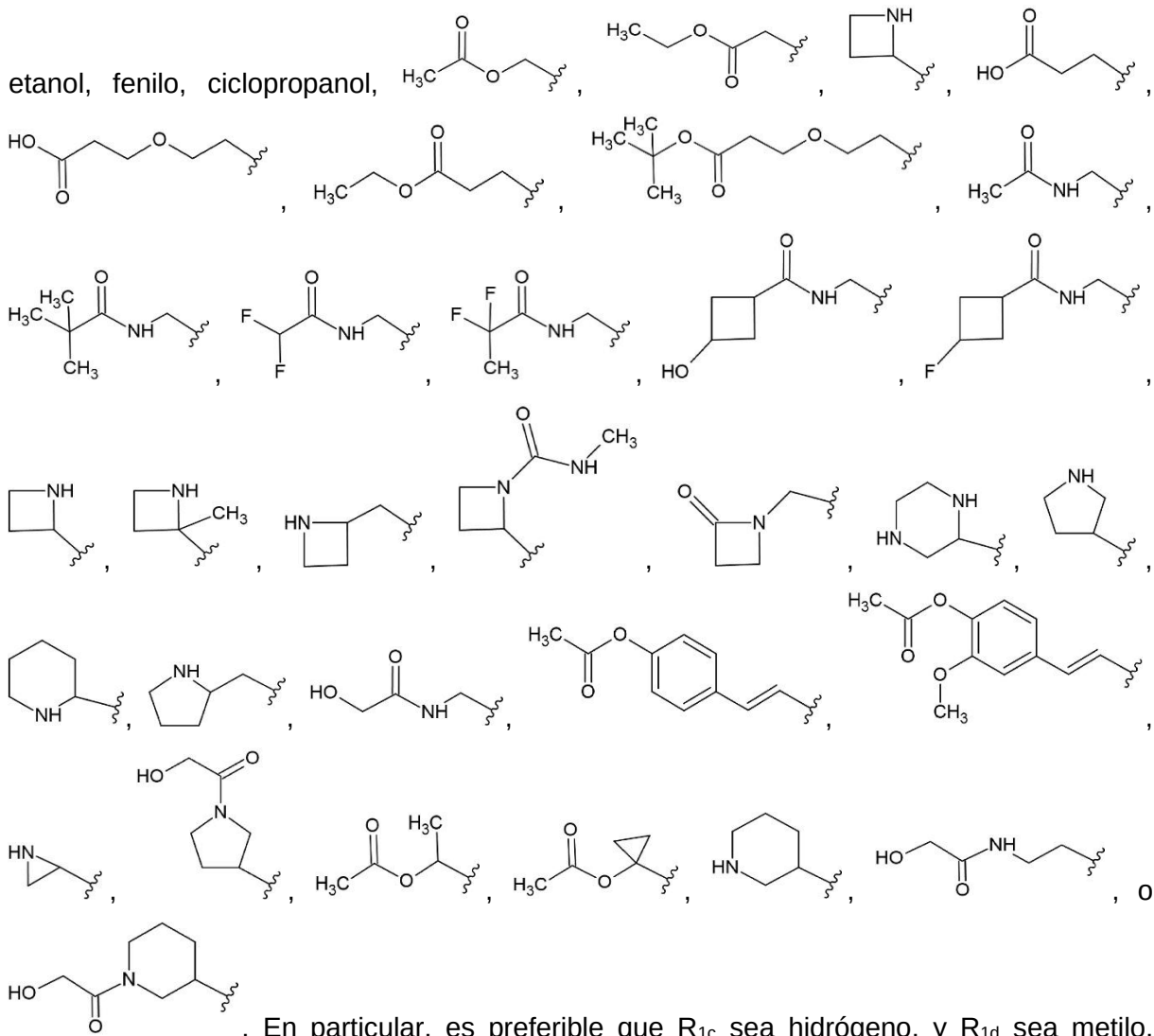
Como se usa en la presente, “sustituido” se refiere a sustitución por halógeno; hidroxilo; alcoxilo de C1 a C30 (particularmente de C1 a C12); amina; alquilamina de C1 a C30 (particularmente de C1 a C12); carboxilo; arilo de C6 a C30 (particularmente de C6 a C12)
5 adicionalmente sustituido o no sustituido; alquilo adicionalmente sustituido o no sustituido de C1 a C30 (particularmente de de C1 a C12) unido mediante un enlace éster, amida, éter o carbonilo; o cicloalquilo adicionalmente sustituido o no sustituido de C3 a C30 (particularmente de C3 a C12) unido mediante un enlace éster, amida, éter o carbonilo.

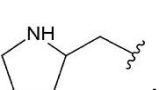
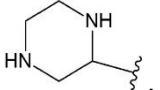
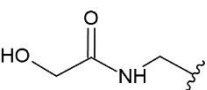
Además, como se usa en la presente, “adicionalmente sustituido” se refiere a la
10 sustitución por halógeno; hidroxilo; alcoxilo de C1 a C30 (especialmente de C1 a C12); amina; alquilamina de C1 a C30 (especialmente de C1 a C12); carboxilo; arilo de C6 a C30 (especialmente de C6 a C12); alquilo de C1 a C30 (especialmente de C1 a C12) unido mediante un enlace éster, amida, éter o carbonilo; o cicloalquilo de C3 a C30 (especialmente de C3 a C12) unido mediante un enlace éster, amida, éter o carbonilo.

15 Específicamente, en la fórmula química 1, cuando R_1 es , R_{1a} o R_{1b} pueden ser independientemente hidrógeno, o alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1a} o R_{1b} sean independientemente hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, pero esto no se limita a ello. Por ejemplo, R_{1a} o R_{1b} pueden ser independientemente hidrógeno o isopropilo.

20 Además, en la fórmula química 1 anterior, cuando R_1 es , en primer lugar, R_{1c} puede ser hidrógeno, o alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1c} sea hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, pero no se limitan a ello. Por ejemplo, R_{1c} puede ser hidrógeno. Mientras tanto, R_{1d} puede ser hidrógeno, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alquenilo
25 de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R_{1d} puede ser hidrógeno, alquilo de C1 a C12 sustituido o no

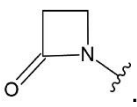
sustituido, heteroalquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C12 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C12 sustituido o heteroarilalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R_{1d} puede ser ciclopentilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilo, ciclobutilo, isopropilo, *terc*-butilo, difluorometilo, aminometilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-il, etilo, oxazol-2-il, metoximetilo, 1,1-difluoroetilo, 3-fluorociclobutilo, 1-aminoetilo, metoxilo, 1-aminoisopropilo, dimetilaminometilo, 1-aminoetilo, 1-etanol, metilaminometilo, 2-aminoetilo, 2-

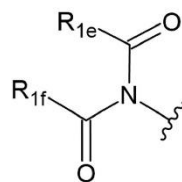


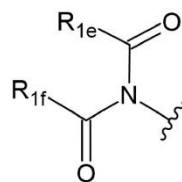
aminometilo, metoximetilo, metoxilo, , , , 2-etanol, ciclopropanol, o 1-etanol en términos de inhibición de la actividad de la bomba de protones.

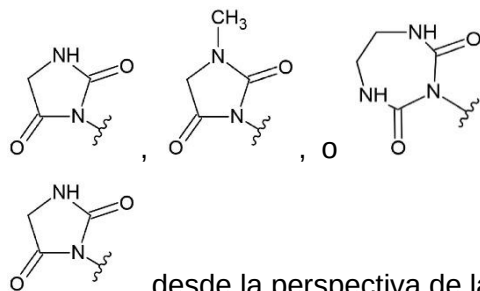
O, R_{1c} y R_{1d} pueden estar conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático sustituido o no sustituido,

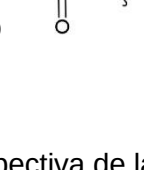
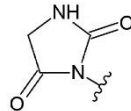
y es preferible que R_{1c} y R_{1d} estén conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido, pero no se limitan a ello. Por

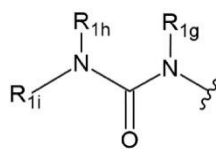
ejemplo, el propio R₁ puede ser .

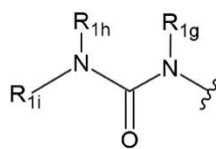


- 5 Además, en la fórmula química 1, cuando R₁ es , R_{1e} y R_{1f} pueden estar conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1e} y R_{1f} estén conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido, pero no se limitan a ello. Por ejemplo, el propio R₁ puede ser
- 10

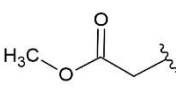


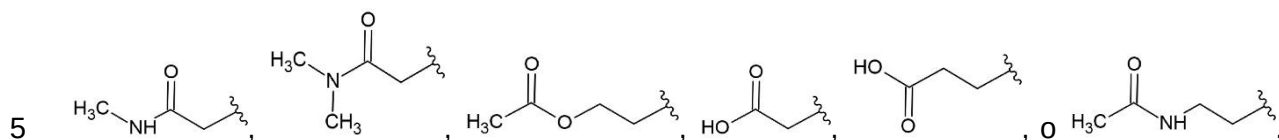
, o . En particular, es preferible que el propio R₁ lo sea  desde la perspectiva de la inhibición de la actividad de la bomba de protones.



- Además, en la fórmula química 1, cuando R₁ es , en primer lugar, R_{1g} puede ser hidrógeno, o alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1g} sea hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, pero no se limita a ello. Por ejemplo, R_{1g} puede ser hidrógeno. Mientras tanto, R_{1h} o R_{1i} pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alqueno de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R_{1d} puede ser hidrógeno, alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C12 sustituido o no sustituido,
- 15
- 20

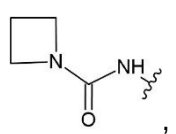
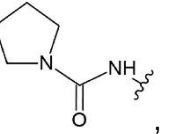
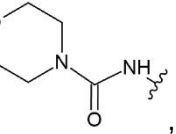
arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C12 sustituido o heteroarilalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R_{1h} o R_{1i} pueden ser independientemente hidrógeno, etilo, ciclobutilo, ciclopropilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo,

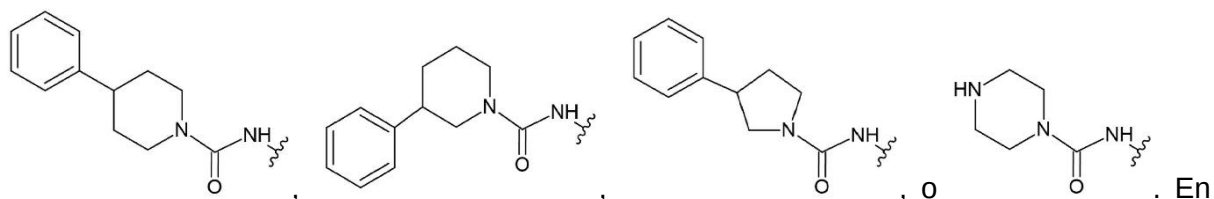
ciclopropilmetilo, isopropilo, 2-aminoetilo, ciano, metilo, 2-etanol, ,

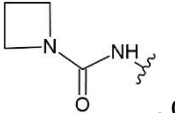
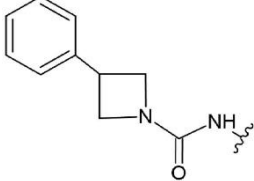


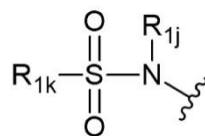
En particular, es preferible en términos de inhibición de la actividad de la bomba de protones que R_{1g} sea hidrógeno, R_{1h} sea hidrógeno o metilo, y R_{1i} sea ciclopropilo, metilo, 2-aminoetilo o 2-etanol.

10 Alternativamente, R_{1h} y R_{1i} pueden estar conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1h} y R_{1i} estén conectados entre sí para formar una estructura de anillo alifático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido o una estructura de anillo aromático de 12 miembros o menos sustituido o no sustituido, pero no se

limitan a ello. Por ejemplo, el propio R₁ puede ser , , ,



particular, el propio R₁ es preferiblemente , o  en términos de inhibición de la actividad de la bomba de protones.



Además, cuando R_1 es $\text{R}_{1k}-\text{S}-\text{N}-\text{R}_{1j}$, en primer lugar, R_{1j} puede ser hidrógeno, o alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferible que R_{1j} sea hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, pero no se limitan a ello. Por ejemplo, R_{1j} puede ser hidrógeno. Por otra parte, R_{1k} puede ser hidrógeno, alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, alqueno de C2 a C30 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C30 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C30 sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo de C3 a C30 sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R_{1d} puede ser hidrógeno, alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido, arilo de C6 a C12 sustituido o no sustituido, arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2 a C12 sustituido o heteroarilalquilo de C3 a C12 sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R_{1k} puede ser ciclobutilo.

Específicamente, en la fórmula química 1, cuando R_2 es $-\text{NR}_{2a}\text{R}_{2b}$, entonces R_{2a} puede ser hidrógeno. Mientras tanto, R_{2b} puede ser arilalquilo de C7 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferiblemente arilalquilo de C7 a C12 sustituido o no sustituido, pero no se limita a ello. Por ejemplo, R_{2b} puede ser 2,6-dimetilbencilo o 4-fluoro-2,6-dimetilbencilo.

Específicamente, en la fórmula química 1, R_3 o R_4 pueden ser independientemente hidrógeno, o alquilo de C1 a C30 sustituido o no sustituido, y es preferible que R_3 o R_4 sean independientemente hidrógeno, o alquilo de C1 a C12 sustituido o no sustituido, pero no se limitan a ello. Por ejemplo, R_3 o R_4 pueden ser independientemente metilo.

El compuesto puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

(1) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopentanocarboxamida;

(2) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida;

(3) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclohexanocarboxamida;

(4) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

- (5) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanocarboxamida;
- (6) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-1-carboxamida;
- 5 (7) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)isobutiramida;
- (8) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pivalamida;
- (9) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,2-difluoroacetamida;
- (10) 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 10 (11) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-1-carboxamida;
- (12) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida;
- (13) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propionamida;
- 15 (14) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazol-2-carboxamida;
- (15) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;
- (16) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,2-difluoropropanamida;
- 20 (17) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- (18) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanosulfonamida;
- 25 (19) (S)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-

il)propanamida;

(20) (R)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;

5 (21) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(22) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-etilurea;

(23) 1-ciclobutil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (24) 1-ciclopropil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

(25) 2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilacetato;

(26) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-idroxiacetamida;

15 (27) 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilpropanamida;

(28) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidina-2-on;

(29) 1-(biciclo[1.1.1]pentano-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

20 (30) 1-(ciclopropilmetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

(31) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropilurea;

25 (32) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-metilurea;

(33) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-

metilurea;

(34) 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropanoato;

5 (35) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;

(36) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;

(37) 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (38) ácido 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoico;

(39) ácido 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoico;

15 (40) 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoato de etilo;

(41) 3-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoato de *terc*-butilo;

(42) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo;

20 (43) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;

(44) 1-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metilurea;

25 (45) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(46) ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicinato de metilo;

- (47) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N-metilacetamida;
- (48) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N,N-dimetilacetamida;
- 5 (49) 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;
- (50) 1-ciclopropil-3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;
- (51) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-
10 il)azetidin-1-carboxamida;
- (52) 2-acetamido-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- (53) 2-(dimetilamino)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 15 (54) 1-butil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;
- (55) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pivalamida;
- (56) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 (57) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoropropanamida;
- (58) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
- (59) N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-
25 oxoetil)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida;
- (60) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2,4-diona;

- (61) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)morfolin-4-carboxamida;
- (62) 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)acetato de etilo;
- 5 (63) (S)-2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;
- (64) 2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;
- 10 (65) (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-2-carboxamida;
- (66) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- (67) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
- 15 (68) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
- (69) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxoazetidin-1-carboxamida;
- 20 (70) ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicina;
- (71) ácido 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propiónico;
- (72) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,5-triazepan-2,4-diona;
- 25 (73) N-(2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)acetamida;
- (74) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-

((tetrohidrofurano-3-il)metil)urea;

(75) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilazetidin-2-carboxamida;

5 (76) (R)-2-(azetidin-2-il)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(77) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilazetidin-1-carboxamida;

(78) (S)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

10 (79) (S)-N²-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N¹-metilazetidin-1,2-dicarboxamida;

(80) (R)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

15 (81) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-oxoazetidin-1-il)acetamida;

(82) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida;

(83) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpiperidin-1-carboxamida;

20 (84) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida;

(85) (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida;

25 (86) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida;

(87) 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilurea;

- (88) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxi-etil)urea;
- (89) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (90) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida;
- (91) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida;
- (92) N⁸-(2,6-dimetilbencil)-N6-isopropil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina;
- 10 (93) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida;
- (94) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida;
- (95) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-hidroxiacetamido)acetamida;
- 15 (96) (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;
- (97) (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;
- 20 (98) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(metilamino)acetamida;
- (99) 3-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida;
- (100) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;
- 25 (101) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;

- (102) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;
- (103) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxamida;
- 5 (104) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzamida;
- (105) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (106) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida;
- 10 (107) acetato de (E)-4-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilo;
- (108) acetato de (E)-4-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-metoxifenilo;
- (109) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)aziridin-15 2-carboxamida;
- (110) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-carboxamida;
- (111) acetato de (R)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo;
- 20 (112) acetato de (S)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo;
- (113) acetato de 1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)ciclopropilo;
- (114) (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-25 2-hidroxiopropanamida;
- (115) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida;

(116) 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilimidazolidin-2,4-diona;

(117) (R)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida;

5 (118) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-3-carboxamida;

(119) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxiacetamido)propanamida;

10 (120) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-carboxamida;

(121) N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina; y

(122) N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina.

Preferiblemente, el compuesto puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

15 (4) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(10) 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(15) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;

20 (21) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(24) 1-ciclopropil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

25 (26) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida;

(33) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-

metilurea;

(43) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;

5 (44) 1-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metilurea;

(45) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(49) 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea;

10 (50) 1-ciclopropil-3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea;

(51) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-1-carboxamida;

15 (60) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2,4-diona;

(64) 2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(77) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilazetidin-1-carboxamida;

20 (86) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-idroxiacetamida;

(87) 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilurea;

25 (88) 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-idroxietil)urea;

(93) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida;

(94) (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida;

(95) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-hidroxiacetamido)acetamida;

5 (100) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;

(101) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;

10 (102) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida;

(115) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida; y

(117) (R)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida.

15 Más preferiblemente, el compuesto puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

(4) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(15) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;

20 (21) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(26) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida;

25 (45) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida;

(60) 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2,4-diona;

(86) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida;

(100) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida;

5 (101) N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida; y

(102) N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida.

10 El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable presenta actividad inhibidora frente a la actividad de la bomba de protones, como se confirma midiendo su actividad inhibidora frente a la actividad de la bomba de protones (ATPasa H^+/K^+). Por lo tanto, puede actuar como un inhibidor reversible de la bomba de protones y suprimir efectivamente la secreción de ácido gástrico, proporcionando así la ventaja de ser útil en la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas
15 con el ácido gástrico.

Composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el
20 ácido gástrico, que comprende el compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

La estructura específica del compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable se ha descrito anteriormente, por lo que se omitirá una descripción detallada.

El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable puede actuar como inhibidor
25 reversible de la bomba de protones. Estos inhibidores reversibles de la bomba de protones (PPI) mejoran las deficiencias de los PPI. Se unen de forma reversible y competitiva al ion K^+ de la bomba de protones (ATPasa H^+/K^+), una enzima implicada en la etapa final de la secreción de ácido gástrico en las células parietales gástricas, inhibiendo por lo mismo de forma potente y rápida la secreción de ácido gástrico. Asimismo, dado que son metabolizados
30 principalmente por la enzima CYP3A4, las diferencias interindividuales de eficacia son

relativamente pequeñas, y la preocupación por las interacciones con fármacos metabolizados por la enzima CYP2C19 es relativamente baja. Asimismo, son fáciles de tomar, independientemente de si se toman antes o después de las comidas, y son muy efectivos para aliviar los síntomas nocturnos.

- 5 Adicionalmente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede suprimir la secreción de ácido gástrico.

Por lo tanto, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o
10 relacionadas con el ácido gástrico pueden ser al menos una seleccionada del grupo que consiste en úlceras pépticas, úlceras gástricas/duodenales, úlceras inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y enfermedad por reflujo no erosivo (NERD).

15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse y usarse en forma de preparaciones orales tales como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles; preparaciones externas; supositorios; y soluciones estériles para inyección, según métodos convencionales, y puede incluir portadores, excipientes o diluyentes apropiados comúnmente usados en la fabricación de
20 composiciones farmacéuticas para formulación.

El portador, excipiente o diluyente puede incluir diversos compuestos o mezclas, como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábiga, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de
25 propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

Cuando se formulan, pueden fabricarse usando diluyentes o excipientes comúnmente usados, tales como cargas, agentes de aumento de volumen, aglutinantes, agentes humectantes, desintegrantes y tensioactivos.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden fabricarse
30 mezclando el compuesto de imidazopiridina o su sal farmacéuticamente aceptable con al menos un excipiente, tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa o lactosa, o gelatina.

Además de los excipientes simples, también pueden usarse lubricantes tales como estearato de magnesio y talco.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen suspensiones, soluciones orales, emulsiones y jarabes. Además de los diluyentes simples que se usan comúnmente, como el agua y la parafina líquida, también pueden incluir diversos excipientes, tales como humectantes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Las soluciones y suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres inyectables tales como oleato de etilo. Las bases de supositorios incluyen witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina y gelatina de glicerol.

La dosificación preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención varía dependiendo de la condición del paciente, el peso, la gravedad de la enfermedad, la forma del fármaco, la vía de administración y la duración de la administración, pero puede ser seleccionada adecuadamente por los expertos en la técnica. Sin embargo, para una eficacia óptima, la dosificación diaria está en el rango de 0,0001 a 2.000 mg/kg, preferiblemente de 0,001 a 2.000 mg/kg. Puede administrarse una vez al día o en dosis múltiples divididas. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a la dosificación anterior.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse a mamíferos tales como ratas, ratones, ganado y seres humanos mediante diversas vías. Todos los modos de administración pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, rectal o mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrauterina o intracerebroventricular.

Composición de alimentos funcionales para la salud para prevenir o mejorar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición alimentaria funcional saludable para prevenir o mejorar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende el compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como

principio activo.

La estructura específica y la acción del compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable se han descrito anteriormente y, por lo tanto, se omitirá una descripción detallada del mismo.

- 5 La enfermedad inflamatoria gastrointestinal o la enfermedad relacionada con el ácido gástrico puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en úlcera péptica, úlcera gástrica/duodenal, úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y enfermedad por reflujo no erosivo (NERD).
- 10 En la composición de alimentos o alimentos funcionales para la salud de acuerdo con la presente invención, cuando el compuesto de imidazopiridina o su sal farmacéuticamente aceptable se usa como aditivo en un alimento funcional para la salud, puede añadirse directamente o combinarse con otros alimentos o ingredientes alimentarios, y puede usarse adecuadamente de acuerdo con los métodos convencionales. La cantidad de principio activo
- 15 puede determinarse adecuadamente dependiendo del uso contemplado, tal como prevención, salud o tratamiento.

Los alimentos funcionales para la salud pueden presentarse en forma de polvos, gránulos, píldoras, tabletas, cápsulas o cualquier otra forma de alimento o bebida en general.

- 20 No hay restricciones específicas sobre el tipo de comida. Los ejemplos de alimentos a los que puede añadirse la sustancia son la carne, los embutidos, el pan, el chocolate, los dulces, los aperitivos, la confitería, la pizza, el ramen, otros fideos, la goma de mascar, los productos lácteos, incluidos los helados, diversas sopas, bebidas, té, refrescos, bebidas alcohólicas y complejos vitamínicos. Se pueden incluir todos los alimentos en el sentido convencional.

- 25 Generalmente, al fabricar alimentos o bebidas, el compuesto de imidazopiridina o su sal farmacéuticamente aceptable puede añadirse en una cantidad de 15 partes en peso o menos, preferiblemente 10 partes en peso o menos, por 100 partes en peso de la materia prima. Sin embargo, para el consumo a largo plazo con fines de salud e higiene o para el control sanitario, la cantidad puede ser menor a la del rango anterior.

- 30 Entre los alimentos funcionales para la salud de acuerdo con la presente invención, las bebidas pueden contener diversos agentes aromatizantes o hidratos de carbono naturales

como ingredientes adicionales, de forma similar a las bebidas convencionales. Los carbohidratos naturales pueden incluir monosacáridos tales como glucosa y fructosa, disacáridos tales como maltosa y sacarosa, polisacáridos tales como dextrina y ciclodextrina, y alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol y eritritol. Los edulcorantes pueden ser naturales, tal como la taumatina y el extracto de stevia, o sintéticos, como la sacarina y el aspartamo. La proporción de los hidratos de carbono naturales mencionados puede ser de aproximadamente 0.01 a 0.04 g, preferiblemente de aproximadamente 0.02 a 0.03 g, por cada 100 mL de la bebida de acuerdo con la presente invención.

Además de lo anterior, la composición de alimentos funcionales para la salud de acuerdo con la presente invención puede contener diversos nutrientes, vitaminas, electrolitos, agentes aromatizantes, colorantes, ácido péctico y sus sales, ácido algínico y sus sales, ácidos orgánicos, espesantes coloidales protectores, ajustadores del pH, estabilizantes, conservantes, glicerina, alcohol y agentes carbonatantes usados en bebidas carbonatadas. Además, la composición de alimentos funcionales para la salud de acuerdo con la presente invención puede contener pulpa de fruta para la producción de zumo de fruta natural, bebidas de zumo de fruta y bebidas vegetales. Estos ingredientes pueden usarse por separado o en mezclas. La relación de estos aditivos no está limitada, pero generalmente se selecciona en el rango de 0.01 a 0.1 partes en peso relativas a 100 partes en peso de la composición alimentaria funcional para la salud de acuerdo con la presente invención.

Alternativamente, la presente invención proporciona un uso del compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar una composición que comprende el compuesto o una sal del mismo como principio activo para prevenir, tratar o mejorar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

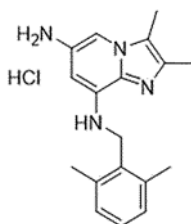
Alternativamente, la presente invención proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que comprende administrar el compuesto de imidazopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En la presente, el término "sujeto" se refiere a un sujeto que requiere tratamiento para una enfermedad y, más específicamente, a un mamífero tal como un primate humano o no humano, un ratón, una rata, un perro, un gato, un caballo o una vaca.

A continuación, se presentan ejemplos preferidos para facilitar la comprensión de la presente invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para

facilitar la comprensión de la presente invención y no están contemplados para limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo preliminar 1: Preparación de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1)



Paso 1: Preparación de 6-bromo-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina

Se añadió 5-bromopiridin-2,3-diamina (20 g, 106 mmol) a tetrahidrofurano (212 mL), seguido de 3-bromo-2-butanona (12,9 mL, 127 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C por 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (21,4 g, 84,4 %).

Paso 2: Preparación de 6-bromo-N-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina

El compuesto preparado en el paso 1 (10 g, 41,84 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (418 mL). Se añadieron carbonato de potasio (14,4 g, 104,6 mmol) y yoduro de sodio (6,2 g, 41,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió 2-(clorometil)-1,3-dimetilbenceno (7 g, 46 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y agua destilada, y se separaron las capas. Se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (9,6 g, 64,2 %).

Paso 3: Preparación de N-(2,6-dimetilbencil)-6-((difenilmetileno)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina

El compuesto preparado en el paso 2 (9,5 g, 26,6 mmol) se disolvió en tolueno (133

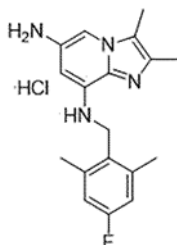
mL). Se añadieron difenilmetaanimina (5,7 g, 31,9 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (2,4 g, 2,66 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (3,3 g, 5,32 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (7,6 g, 79,8 mmol) y se agitó a 80 °C por 12 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron diclorometano y agua destilada para separar las capas. Se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (8,4 g, 68,9 %).

Paso 4: Preparación de clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina

El compuesto preparado en el paso 3 (8,4 g, 18,3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (91,5 mL). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (36,6 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (5,8 g, 96 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,20-7,11 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,33 (s, 3H)

Ejemplo preliminar 2: Preparación de clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2)



Paso 1: Preparación de 6-bromo-N-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina

El compuesto preparado en el paso 1 del Ejemplo preliminar 1 (2,0 g, 8,36 mmol) se disolvió en acetonitrilo (83,6 mL). Se añadieron carbonato de potasio (3,4 g, 25,08 mmol) y yoduro de sodio (1,2 g, 8,36 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C con agitación. Se añadió 2-(bromometil)-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno (2,16 g, 10,03 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y agua destilada, y se separaron las capas. Se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a

presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (1,6 g, 50 %).

Paso 2: Preparación de 6-((difenilmetileno)amino)-N-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina

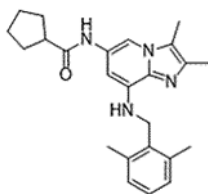
5 El compuesto preparado en el paso 1 (1,4 g, 3,72 mmol) se disolvió en tolueno (19 mL). Se añadieron difenilmetanimina (808 mg, 4,46 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (338 mg, 0,37 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (462 mg, 0,74 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1,07 g, 11,16 mmol) y se agitó a 80 °C por 12 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron diclorometano y agua destilada para separar
10 las capas. Se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (1,5 g, 84 %).

Paso 3: Preparación de clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina

15 El compuesto preparado en el paso 2 (1,5 g, 3,15 mmol) se disolvió en acetato de etilo (15,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (6,3 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (1,0 g, 77 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,24-7,14 (d, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H),
20 6,53 (s, 1H), 5,99-5,98 (m, 1H), 4,24-4,23 (d, 2H), 2,40-2,32 (m, 12H)

Ejemplo 1: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopentanocarboxamida

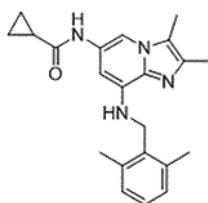


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
25 (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (59,0 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (0,06 mL, 0,36 mmol) y ácido ciclopentanocarboxílico (14,0

mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 21 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), δ 7,13-7,10 (t, 1H), 7,05-7,02 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H)

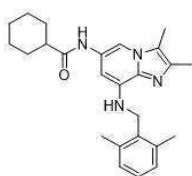
Ejemplo 2: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (12,0 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (15 mg, 34 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), δ 7,37 (s, 1H), 7,13-7,10 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), δ 1,54 (s, 1H), 1,11-1,10 (m, 2H), 0,88-0,86 (m, 2H)

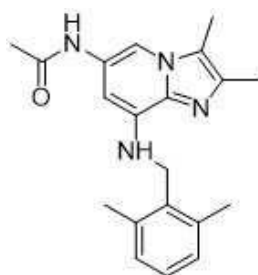
Ejemplo 3: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclohexanocarboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (12,0 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (13 mg, 26 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,26 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H)

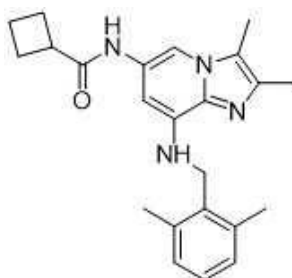
Ejemplo 4: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,03 mL, 0,22 mmol) y anhídrido acético (0,01 mL, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 19 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 2,36-2,32 (m, 12H), δ 2,22 (s, 3H)

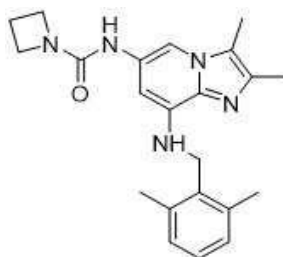
Ejemplo 5: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanocarboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (14,0 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a
10 presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (11 mg, 24 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), δ 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 12H), 2,28-2,26 (m, 2H)

Ejemplo 6: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-1-carboxamida

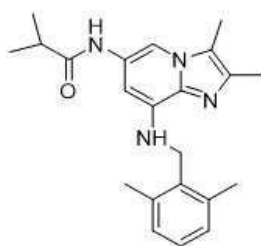


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
20 (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (24,0 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,04 mL, 0,3 mmol) y azetidina (0,01 mL, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las

capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (6 mg, 10 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), δ 7,11-7,10 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 4,17-4,07 (m, 6H), 2,40-2,36 (m, 6H), 2,34-2,31 (m, 6H)

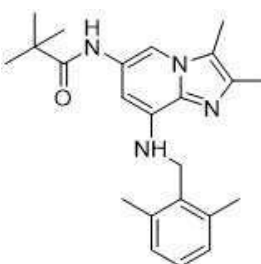
Ejemplo 7: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)isobutiramida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,08 mL, 0,60 mmol) y cloruro de isobutirilo (16,0 mg, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 18 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,36-2,33 (m, 12H), 1,30-1,25 (m, 6H)

Ejemplo 8: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pivalamida

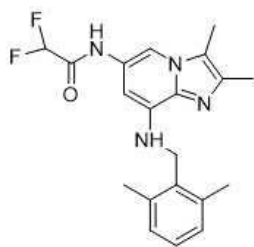


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina

(Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (85,0 mg, 0,22 mmol), diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol) y ácido pivalico (16,0 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (8 mg, 14 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,30-4,29 (d, 2H), 2,39-2,22 (m, 9H), 1,40-1,39 (m, 12H)

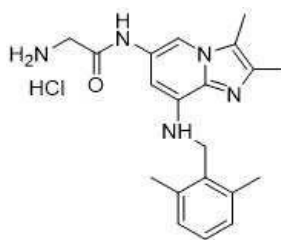
Ejemplo 9: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,2-difluoroacetamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (85,0 mg, 0,22 mmol), diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol) y ácido 2,2-difluoroacético (15,0 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 17 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,11-5,89 (m, 2H), 4,25-4,24 (d, 2H), 2,29-2,27 (m, 12H), 1,18 (s, 1H)

Ejemplo 10: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida



Paso 1: Preparación de (2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

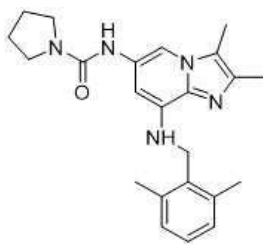
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (85,0 mg, 0,22 mmol), diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)glicina (28,0 mg, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (35 mg, 85 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida

El (2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,06 mmol) se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,16 mL, 0,4 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (9 mg, 38 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,89-3,88 (d, 2H), 2,42-2,36 (m, 12H)

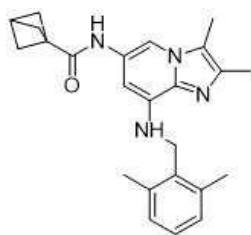
Ejemplo 11: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-1-carboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
carbonildiimidazol (19,0 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,24 mmol) y pirrolidina (17 mg,
0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción,
se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se
recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se
10 concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el
compuesto objetivo (6 mg, 12 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,12 (m, 2H), 7,08-7,07 (m, 2H), 7,02-7,01(m, 2H),
4,95-4,94 (d, 2H), 2,45-2,43 (m, 9H), 2,39-2,38 (m, 3H), 2,19-2,03 (m, 8H)

Ejemplo 12: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxamida

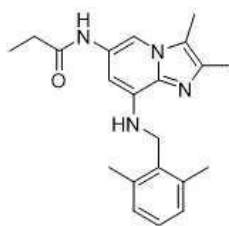


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
(Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de
hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (68,0 mg,
20 0,18 mmol), diisopropiletilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) y ácido biciclo[1,1.1]pentano-1-
carboxílico (14,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se
completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se
separaron las capas, se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro

y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (8 mg, 17 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,35-4,34 (d, 2H), 2,39-2,35 (m, 12H), 2,21 (m, 7H)

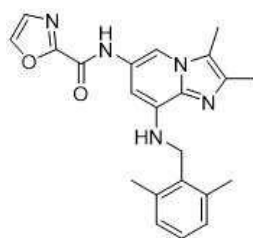
5 **Ejemplo 13: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propionamida**



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 20,0 mg, 0,06 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,02 mL, 0,18 mmol) y cloruro de propionilo (5,0 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (6 mg, 28 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,32-4,31 (d, 2H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 12H), 1,31-1,28 (m, 3H)

20 **Ejemplo 14: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazol-2-carboxamida**

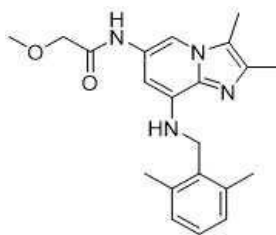


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina

(Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34,0 mg, 0,15 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24,0 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) y ácido oxazol-2-carboxílico (14,0 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (6 mg, 12 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,33-4,32 (d, 2H), 2,36-2,23 (m, 12H)

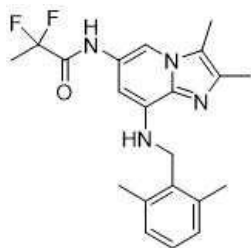
Ejemplo 15: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,04 mL, 0,30 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetílico (14,0 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (9 mg, 20 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,34-4,33 (d, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 12H)

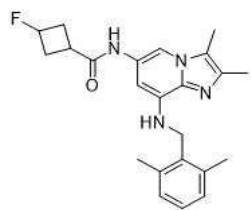
Ejemplo 16: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,2-difluoropropanamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34,0 mg, 0,15 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24,0 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) y ácido 2,2-difluoropropanoico (14,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (9 mg, 19 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34-4,33 (d, 2H), 2,38-2,33 (m, 12H), 1,98-1,90 (m, 3H)

Ejemplo 17: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida

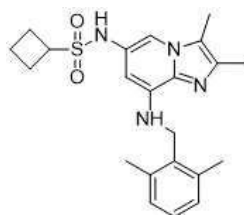


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34,0 mg, 0,15 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24,0 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) y ácido 3-fluorociclobutano-1-carboxílico (15,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró.

El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 21 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,04-4,87 (m, 2H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,37-2,32 (m, 12H)

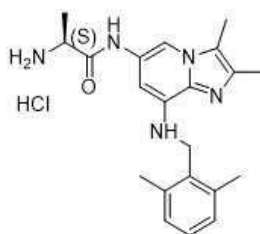
5 **Ejemplo 18: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclobutanosulfonamida**



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,04 mL, 0,30 mmol) y cloruro de ciclobutanosulfonilo (20,0 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (8 mg, 16 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,40-2,43 (m, 4H), 1,66 (s, 3H)

Ejemplo 19: Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida



Paso 1: Preparación de (S)-(1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

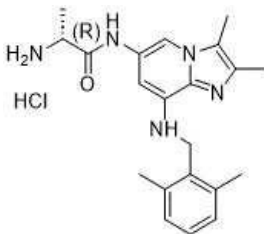
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (59,0 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,48 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina (24,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 17 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida

El (S)-(1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (10,0 mg, 0,02 mmol), preparado en el paso 1, se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (4 mg, 47 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,89 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38-8,37 (m, 3H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 15H)

Ejemplo 20: Preparación de clorhidrato de (R)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida



Paso 1: Preparación de (R)-(1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina

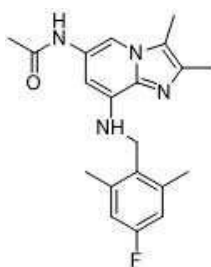
(Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (59,0 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,48 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)-D-alanina (24,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (14 mg, 25 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (*R*)-2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)propanamida

El (*R*)-1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (10,0 mg, 0,02 mmol), preparado en el paso 1, se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (4 mg, 47 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,86 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37-8,36 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,16 (s, 1H), 2,51-2,37 (m, 15H)

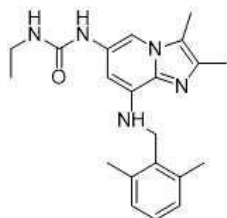
Ejemplo 21: Preparación de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)acetamida



El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 47 mg, 0,13 mmol) y la trietilamina (0,04 mL, 0,27 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (2 mL). Se añadió anhídrido acético (0,02 mL, 0,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Cuando se completó la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para precipitar un sólido, que se filtró y secó para obtener el compuesto objetivo (25 mg, 54 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,25-4,25 (d, 2H), 2,36-2,21 (m, 12H), 2,07 (s, 3H)

Ejemplo 22: Preparación de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-etilurea



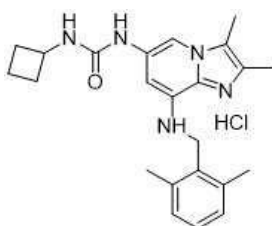
5

El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (19,0 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,24 mmol) y etilamina diluida en metanol (16 mg, 0,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (7 mg, 15 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 12H), 1,18-1,15 (m, 3H)

15

Ejemplo 23: Preparación de clorhidrato de 1-ciclobutil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea



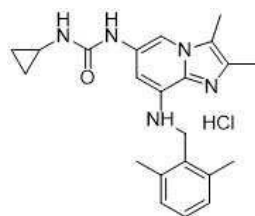
El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (19,0 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,24 mmol) y ciclobutilamina (8 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las

20

capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (19 mg, 40 %). Tras disolver en acetato de etilo y añadir ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,23-20 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,38-2,36 (m, 12H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H)

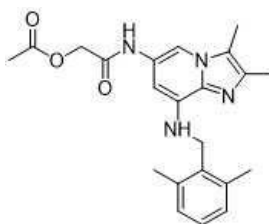
10 **Ejemplo 24: Preparación de clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea**



El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (24,0 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,04 mL, 0,3 mmol) y ciclopropilamina (8 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 35 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en acetato de etilo y 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,37-2,29 (m, 12H), 0,67-0,65 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H)

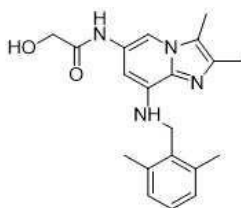
Ejemplo 25: Preparación de acetato de 2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilo



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (22,0 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a
10 presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 16 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,34-4,33 (d, 2H), 2,38-2,33 (m, 12H), 2,29 (s, 3H)

15 **Ejemplo 26: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida**

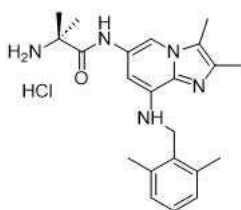


Se disolvió acetato de 2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilo (15,0 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 mL, 0,3 M), etanol (0,1
20 mL, 0,3 M) y agua destilada (0,1 mL, 0,3 M). Se añadió hidróxido de potasio (6,0 mg, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Una vez completada la reacción, se redujo la presión, se eliminó el disolvente, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas, se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por

cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (5 mg, 47 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,32-4,31 (d, 2H), 4,09-4,08 (d, 2H), 2,41-2,37 (m, 12H)

5 **Ejemplo 27: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilpropanamida**



Paso 1: Preparación de (1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

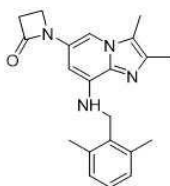
- 10 El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 45,0 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (64,0 mg, 0,16 mmol), diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,52 mmol) y ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (30,0 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas.
- 15 Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (16 mg, 25 %).

20 Paso 2: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilpropanamida

- El (1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (15,0 mg, 0,03 mmol), preparado en el paso 1, se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,06 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la
- 25 reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 77 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,74 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 4H), 7,29-7,15 (m, 4H), 4,32-4,31 (d, 2H), 2,43-2,37 (m, 12H), 1,69 (s, 6H)

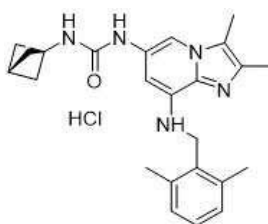
Ejemplo 28: Preparación de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-ona



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,14 mmol) y la trietilamina (0,06 mL, 0,43 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 mL) y dimetilformamida (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió lentamente cloruro de 3-bromopropionilo (0,16 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (12 mg, 25 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,57-3,54 (t, 2H), 2,78-2,75 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 29: Preparación de clorhidrato de 1-(biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea

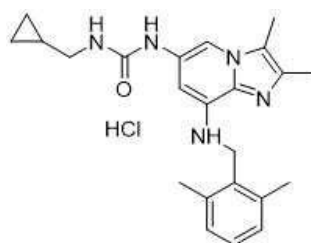


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80,0 mg, 0,24 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (38,0 mg, 0,24 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) y clorhidrato de biciclo[1,1.1]pentan-1-amina (28 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 10 %). Tras disolver en acetato de etilo y añadir ácido clorhídrico 4 N (0,12 mL, 0,2 M) disuelto en 1,4-dioxano, la

mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,43-2,36 (m, 14H), 2,02 (s, 6H)

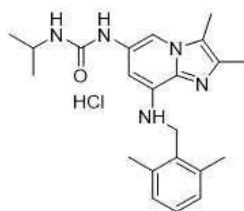
5 **Ejemplo 30: Preparación de clorhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea**



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
10 carbonildiimidazol (19,0 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,03 mL, 0,24 mmol) y ciclopropilmetilamina (8,0 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por
15 cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 21 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,05 mL, 0,5 M) disuelto en acetato de etilo y 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

20 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,44 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 3,02-2,99 (t, 2H), 2,21-2,19 (m, 12H), 0,98-0,95 (m, 1H) 0,44-0,43 (m, 2H), 0,21-0,20 (m, 2H)

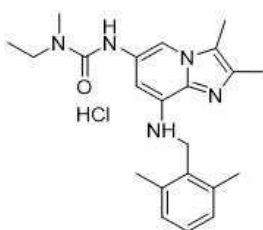
Ejemplo 31: Preparación de clorhidrato de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropilurea



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 80,0 mg, 0,24 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
carbonildiimidazol (14,0 mg, 0,24 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,48 mmol) e isopropilamina
(14,0 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó
la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las
capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró.
10 El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para
obtener el compuesto objetivo (8 mg, 8 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,1 mL, 0,5 M)
disuelto en acetato de etilo y 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una
vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,23-7,20 (m,
15 1H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,38-6,36 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,80-
3,78 (m, 1H), 2,39-2,37 (m, 12H), 1,14-1,12 (m, 6H)

Ejemplo 32: Preparación de clorhidrato de 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-metilurea

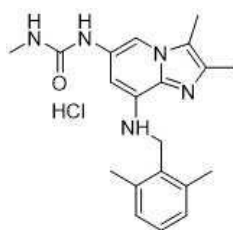


20 El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
(Intermediario 1, 60,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
carbonildiimidazol (29,1 mg, 0,18 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y N-metiletanamina
(10,0 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó
la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las

capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (13 mg, 19 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,3 mL, 0,5 M) disuelto en acetato de etilo y 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,41-3,40 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,39-2,37 (m, 12H), 1,12-1,10 (t, 3H)

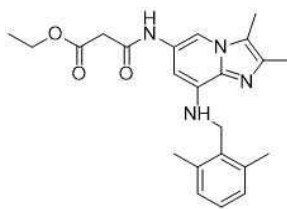
Ejemplo 33: Preparación de clorhidrato de 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-etil-1-metilurea



El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (29,1 mg, 0,18 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y metilamina (14,0 mg, 0,45 mmol) diluidos al 40 % en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (35 mg, 55 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,3 mL, 0,5 M) disuelto en acetato de etilo y 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,35 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,36-6,35 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,39-2,37 (m, 12H)

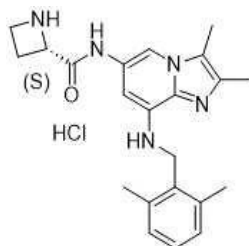
Ejemplo 34: Preparación de 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropanoato de etilo



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadieron por goteo hidrogenomalonato de etilo (22 mg, 0,16 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (74 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 mL, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (46 mg, 75 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 4H), 3,53(s, 2H), 2,35-2,31 (m, 12H), 1,37-1,34 (t, 3H)

Ejemplo 35: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida



Paso 1: Preparación de (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (74,0 mg, 0,19 mmol), diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol) y ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-zetidín-2-carboxílico (30,0 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

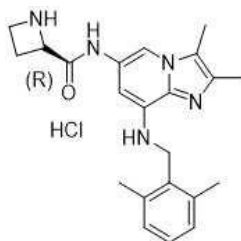
por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 27 %).

5 Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida

El (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 mg, 0,04 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,08 mL, 0,5 M) disuelto en 10 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (8 mg, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,89 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 15 12H)

Ejemplo 36: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida



20 Paso 1: Preparación de (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

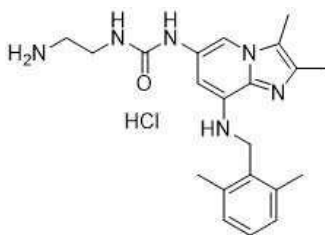
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (74,0 mg, 0,19 mmol), diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol) y ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-zetidín-2-carboxílico (30,0 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente 25 por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 27 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida

- 5 El (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,04 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,08 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para obtener el compuesto objetivo (8 mg, 48 %).
- 10 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,05 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,22-7,06 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,21-5,20 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,05-4,04 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 12H)

Ejemplo 37: Preparación de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea



15

Paso 1: Preparación de (2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo

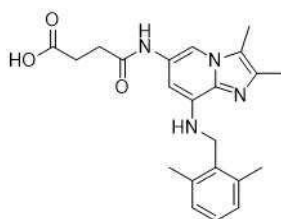
- El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
- 20 carbonildiimidazol (58,0 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (28,0 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se
- 25 purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 23 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea

El (2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo (15,0 mg, 0,03 mmol), preparado en el paso 1, se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,6 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración el compuesto objetivo (10 mg, 77 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 12H)

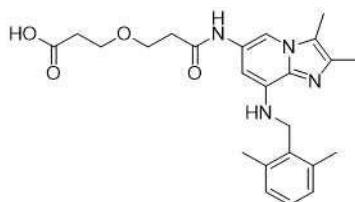
Ejemplo 38. Preparación del ácido 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoico



El ácido 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoico (Ejemplo 38, 37 mg, 0,09 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua destilada (1 mL). Se añadió hidróxido de potasio (15 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La reacción se terminó añadiendo solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y el pH de la mezcla se mantuvo en 2. Tras la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó para obtener el compuesto objetivo (21 mg, 60 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 12H)

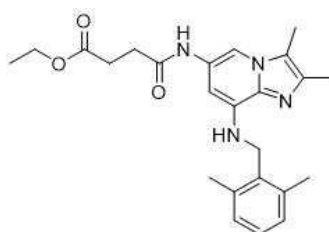
Ejemplo 39: Preparación de ácido 3-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoico



El 3-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 40, 30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (0,02 mL, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Una vez completada la reacción, se redujo la presión de la mezcla y se concentró para obtener el compuesto objetivo (13 mg, 49 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,10-6,08 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 15H)

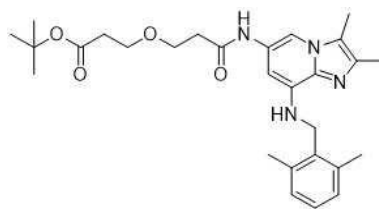
Ejemplo 40: Preparación de 4-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-4-oxobutanoato de etilo



El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,14 mmol) y la trietilamina (0,05 mL, 0,35 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL). Se añadió lentamente por goteo cloruro de etilo y succinilo (19 mg, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (42 mg, 62 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,03 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,91(s, 2H), 4,31(s, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 2,78-2,77 (m, 2H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 12H), 1,30-1,25 (m, 3H)

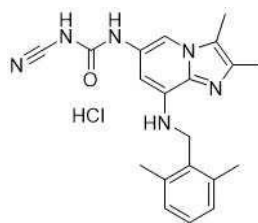
Ejemplo 41: Preparación de 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)propanoato de *terc*-butilo



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadieron gota a gota ácido 3-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)propiónico (28 mg, 0,12 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (74 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 mL, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (34 mg, 46 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H), 7,32-7,01 (m, 3H), 6,31-6,30 (m, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,36-4,35 (m, 2H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 12H), 1,42-1,31 (m, 9H)

Ejemplo 42: Preparación de clorhidrato de (2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo

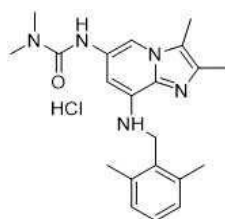


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (58,0 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y *terc*-butil(2-aminoetil)carbamato (28,0 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 23 %). Se añadió ácido clorhídrico 4

N (0,6 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 5,78-5,76 (m, 2H), 4,24-4,23 (m, 2H), 2,35 (s, 12H)

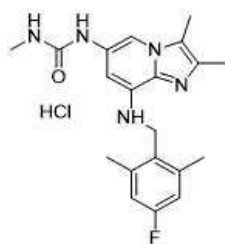
Ejemplo 43: Preparación de clorhidrato de 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (48,0 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y dimetilamina al 10 % diluida en metanol (67,0 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 36 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,2 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

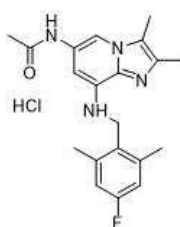
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,46 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,12 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,38-2,37 (m, 12H)

Ejemplo 44: Preparación de clorhidrato de 1-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metilurea



- El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 70,0 mg, 0,20 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (64,0 mg, 0,4 mmol), trietilamina (0,08 mL, 0,6 mmol) y metilamina al 40 % diluida en metanol (15,5 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 13 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,1 mL, 0,2 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,74 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26-4,25 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,37 (m, 12H)

Ejemplo 45: Preparación de clorhidrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida

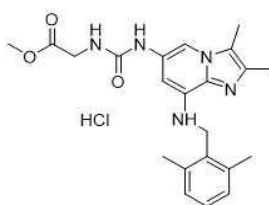


El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 70,0 mg, 0,2 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,4 mmol) y anhídrido acético (0,01 mL, 0,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron

diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (45 mg, 60 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,25 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la solución para obtener la sal clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,67 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,20-6,16 (brs, 1H), 4,26-4,25 (m, 2H), 2,38-2,37 (m, 12H), 2,12 (s, 3H)

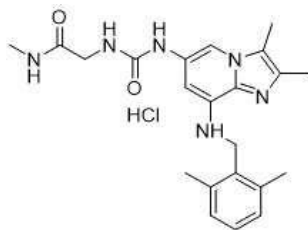
Ejemplo 46: Preparación de clorhidrato de((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicinato de metilo



El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (48,0 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y glicinato de metilo (13,0 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 16 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,38-2,37 (m, 12H)

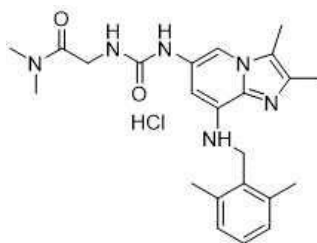
Ejemplo 47: Preparación de clorhidrato de 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N-metilacetamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
carbonildiimidazol (48,0 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y 2-amino-N-
metilacetamida (13,0 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando
se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se
separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio
10 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía
en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 16 %). Se añadió ácido clorhídrico 4
N (0,08 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas.
Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto
objetivo.

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,57 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H),
7,22-7,20 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,67-6,65 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,31-4,30
(m, 2H), 3,73-3,72 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38-2,37 (m, 12H)

Ejemplo 48: Preparación de clorhidrato de 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)-N,N-dimetilacetamida



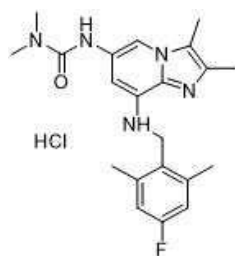
20

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
(Intermediario 1, 50,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-
carbonildiimidazol (48,0 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y 2-amino-N,N-

dimetilacetamida (15,0 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (11 mg, 17 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,04 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,59-6,57 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,99-3,98 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,38-2,37 (m, 12H)

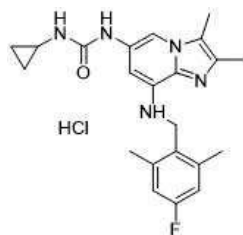
Ejemplo 49: Preparación de clorhidrato de 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,1-dimetilurea



El clorhidrato de N^8 -(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 50,0 mg, 0,14 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (46,0 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,42 mmol) y dimetilamina al 10 % diluida en metanol (70,0 mg, 1,43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas y se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (16 mg, 29 %). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,08 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se obtuvo por filtración la sal de clorhidrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,27-4,26 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,39-2,37 (m, 12H)

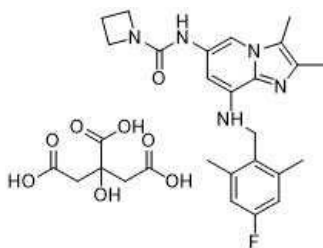
Ejemplo 50: Preparación de clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea



El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 50 mg, 0,14 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (45 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron ciclopropanamina (0,009 mL, 0,14 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 4 N diluido en 1,4-dioxano (0,28 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (18 mg, 34 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,78-6,67 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,27-4,26 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,38-2,37 (m, 12H), 1,19-1,16 (m, 1H), 0,85-0,68 (m, 2H), 0,45-0,44 (m, 2H)

Ejemplo 51: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidina-1-carboxamida

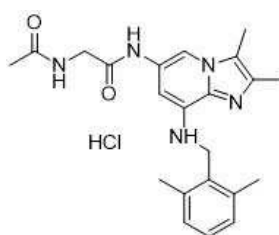


El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (35 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron azetidina (0,01 mL, 0,22 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 11 %). Posteriormente se disolvió en

acetona, se añadió ácido cítrico (9 mg, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 1H), 5,33-5,32 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 4H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,38-2,35 (m, 12H)

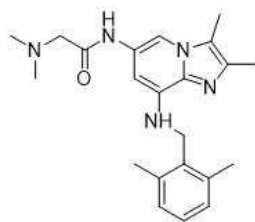
Ejemplo 52: Preparación de 2-acetamido-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida



Se disolvieron 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 80 mg, 0,23 mmol) y trimetilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) en dimetilformamida (4 mL). Se añadió anhídrido acético (0,03 mL, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se apagó añadiendo bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se redujo la presión y se concentró. El residuo concentrado se disolvió en diclorometano, y se añadió una solución de ácido clorhídrico 2 M (0,5 mL) diluida con éter dietílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El compuesto objetivo (24 mg, 24 %) se obtuvo reduciendo la presión y concentrando.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,70 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 2,37 (s, 12H), 1,98 (s, 3H)

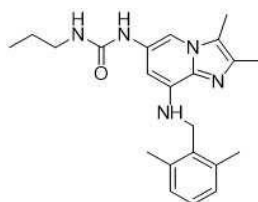
Ejemplo 53: Preparación de 2-(dimetilamino)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadieron por goteo ácido 2-(dimetilamino)acético (16 mg, 0,16 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (74 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 mL, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (24 mg, 42 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74-9,70 (m, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H), 6,67-6,45 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 2,34 (s, 14H), 1,29-1,27 (m, 6H)

Ejemplo 54: Preparación de 1-butil-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea



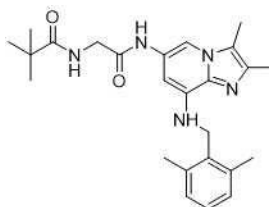
15

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,14 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (49 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y clorhidrato de propilamina (14 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (22 mg, 37 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 4H), 6,16-6,14 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 3,05-3,04 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 12H),

1,47-1,46 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 3H)

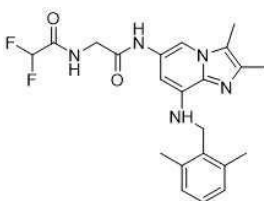
Ejemplo 55: Preparación de N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pivalamida



- 5 Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadieron por goteo ácido parálico (11 mg, 0,11 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (51 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La
10 mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (32 mg, 73 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 12H), 1,24 (s, 9H)

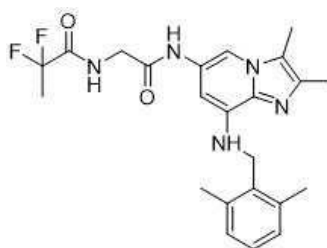
- 15 **Ejemplo 56: Preparación de N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoroacetamida**



- Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadieron por goteo
20 ácido difluoroacético (11 mg, 0,11 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (51 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (29 mg, 68 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,97-8,95 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,97-3,96 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 12H), 1,83-1,79 (m, 1H)

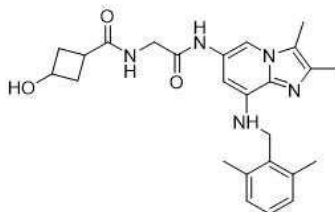
Ejemplo 57: Preparación de N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-2,2-difluoropropanamida



Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadieron gota a gota ácido 2,2-difluoropropiónico (12 mg, 0,11 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (51 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (31 mg, 70 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,15-9,12 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,44-6,24 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,01-4,00 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 12H)

Ejemplo 58: Preparación de N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida

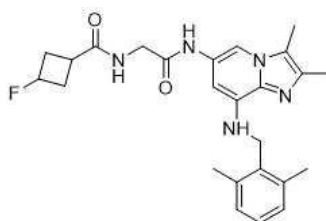


Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadieron gota a gota ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico (12 mg, 0,11 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (51 mg, 0,13 mmol) y

diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (4 mg, 9 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,25-8,09 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 12H), 1,99-1,97 (m, 3H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H)

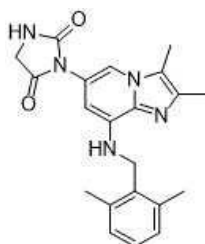
Ejemplo 59: Preparación de N-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorociclobutano-1-carboxamida



Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadieron gota a gota ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico (13 mg, 0,11 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (51 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (23 mg, 51 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95-9,93 (m, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 12H), 1,26-1,24 (m, 6H)

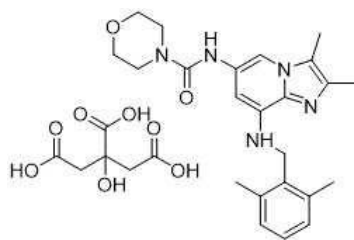
Ejemplo 60: Preparación de 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2,4-diona



Se disolvieron 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (22 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y una solución al 40 % de metilamina diluida en metanol (8 mg, 0,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 26 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,08-5,07 (m, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 9H), 2,25 (s, 3H)

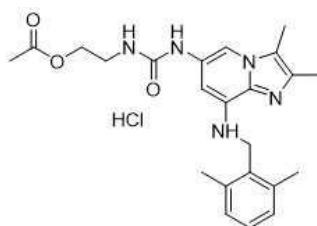
Ejemplo 61: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)morfolin-4-carboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (48 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron morfolina (0,01 mL, 0,15 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 32 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (9 mg, 0,05 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,67-6,60 (m, 1H), 5,33-5,32 (m, 1H), 4,29-4,28 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,47-3,45 (m, 4H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,37-2,36 (m, 12H)

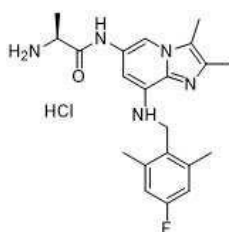
Ejemplo 62: Preparación de clorhidrato de acetato de 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etilo



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (48 mg, 0,30 mmol) se
disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se
añadieron acetato de 2-aminoetilo (15 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,45 mmol) y
se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada,
se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y
10 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se
disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,3 mL) disuelto en 1,4-dioxano,
seguido de agitación a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido resultante se filtró y se
secó para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 15 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H),
15 6,76-6,60 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,36-4,35 (m, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 12H),
2,04-1,99 (m, 3H), 1,24-1,17 (m, 2H)

Ejemplo 63: Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida



20 Paso 1: Preparación de (S)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 50 mg, 0,14 mmol), (S)-1-amino-1-oxopropan-2-

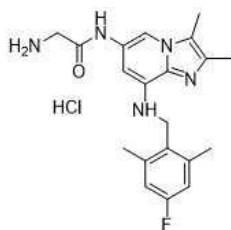
il)carbamato de *terc*-butilo (29 mg, 0,15 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (69 mg, 0,18 mmol), y diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,56 mmol) en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se terminó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (28 mg, 44 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)propanamida

El (*R*)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)carbamoil)-2-metilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (26 mg, 0,053 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,25 mL), y se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,1 mL) diluido en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 45 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 4H), 7,02-7,00 (m, 3H), 4,28-4,27 (m, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 2,41-2,40 (m, 12H), 1,53-1,51 (m, 3H)

Ejemplo 64: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)acetamida



Paso 1: Preparación de (2-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 50 mg, 0,14 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)glicina (30 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (69 mg, 0,18 mmol), y diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,42 mmol) en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se terminó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó

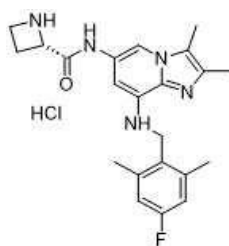
sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (28 mg, 44 %).

5 Paso 2: Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida

El (2-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (28 mg, 0,06 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,31 mL). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,31 mL) diluido en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 50 °C por 16 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para
10 obtener el compuesto objetivo (16 mg, 68 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,42-8,28 (m, 4H), 7,01-6,94 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,41-2,39 (m, 12H)

Ejemplo 65: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida



15

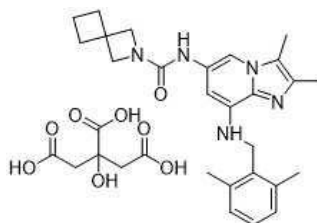
Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 50 mg, 0,14 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-2-carboxílico (31 mg, 0,15 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (69 mg, 0,18 mmol), y diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,56 mmol) en diclorometano (0,7 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,3 mL) diluido en
20 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (26 mg, 38 %).

25

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57-11,28 (m, 1H), 8,58-8,36 (m, 3H), 7,08-6,99 (m,

3H), 5,21 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 12H), 1,30-1,26 (m, 2H)

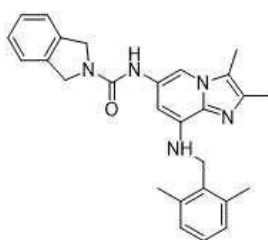
Ejemplo 66: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carboxamida



5 El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (2,57 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron 2-azaspiro[3,3]heptano (17 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía
10 en columna, se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (34 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (33 mg, 30 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 3,94 (s, 4H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,35-2,30 (m, 12H),
15 2,17-2,15 (m, 4H), 1,79-1,76 (m, 2H)

Ejemplo 67: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)isoindolin-2-carboxamida

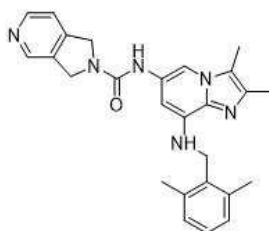


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
20 (Intermediario 1, 40 mg, 0,12 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) e isoindol (14 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo

se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (11 mg, 21 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,39-7,38 (m, 4H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 3H), 4,79 (s, 4H), 4,32-4,31 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 12H)

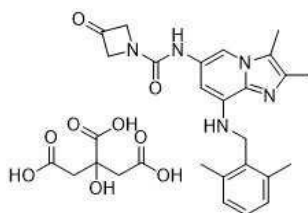
Ejemplo 68: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40 mg, 0,12 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina (15 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 19 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63-8,62 (m, 2H), 8,52-8,51 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 5H), 4,84-4,82 (m, 4H), 4,32-4,31 (m, 2H), 2,37-2,36 (m, 12H)

Ejemplo 69: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxoazetidin-1-carboxamida

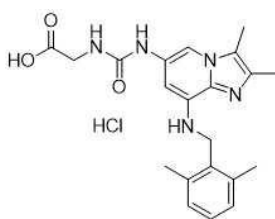


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,9 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron clorhidrato de azetidin-3-ona (19 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por

cromatografía en columna, se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (34 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (30 mg, 43 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 4H), 6,66-6,49 (m, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,30-4,29 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 12H)

Ejemplo 70: Preparación de clorhidrato de ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicina



Paso 1: Preparación de((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicinato de metilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 100 mg, 0,30 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (98 mg, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron glicinato de metilo (27 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se terminó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (32 mg, 26 %).

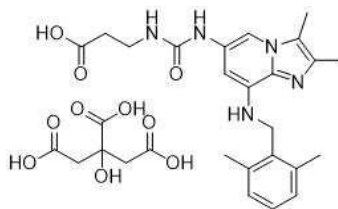
Paso 2: Preparación de clorhidrato de ((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicina

El((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)glicinato de metilo (32 mg, 0,079 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL), metanol (0,5 mL) y agua destilada (0,5 mL). Se añadió hidróxido de potasio (22 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 4 N, y el sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (16 mg, 46 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69-12,51 (brs, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21-

7,09 (m, 3H), 6,41-6,40 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,80-3,79 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 12H)

Ejemplo 71: Preparación de citrato de ácido 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propiónico



5

Paso 1: Preparación de 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propanoato de metilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se
10 disolvieron en diclorometano (2,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron 3-aminopropanoato de metilo (18 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (18 mg, 26 %).

Paso 2: Preparación de citrato de ácido 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propiónico

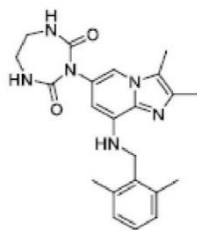
15

Se disolvió 3-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)propanoato de metilo (30 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL), metanol (0,3 mL) y agua destilada (0,3 mL). Se añadió hidróxido de potasio (19 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se eliminó el disolvente y el sólido resultante
20 se filtró y se secó usando diclorometano para obtener el compuesto objetivo (16 mg, 55 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (7 mg, 0,04 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31-12,03 (brs, 1H), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 4H), 6,67-6,45 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 4,88-4,87 (m, 1H), 4,29-4,28 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 12H)

25

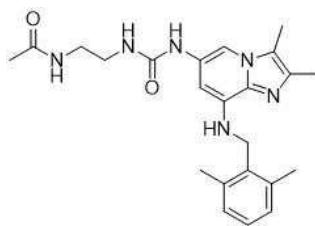
Ejemplo 72: Preparación de 3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,5-triazepan-2,4-diona



El clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea (Ejemplo 99, 40 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (31 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió trietilamina (0,04 mL, 0,29 mmol) y solución de metilamina al 40 % (7 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (11 mg, 28 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31-10,21 (brs, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21-7,05 (m, 5H), 4,35-4,34 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 2,30-2,29 (m, 12H)

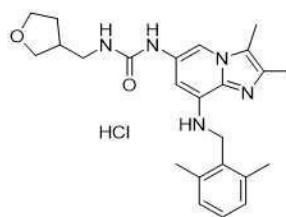
Ejemplo 73: Preparación de N-(2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)acetamida



Se disolvieron clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea (Ejemplo 99, 40 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,19 mmol) en dimetilformamida (2 mL). Se añadió anhídrido acético (0,01 mL, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (13 mg, 32 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,21-6,11 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,28-3,27 (m, 4H), 2,36-2,35 (m, 12H), 1,98 (s, 3H)

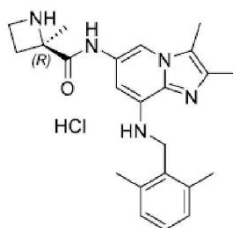
Ejemplo 74: Preparación de clorhidrato de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)urea



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina
5 (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se
disolvieron en diclorometano (2,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se
añadieron (tetrahidrofurano-3-il)metanamina (18 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54
mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La reacción se apagó añadiendo agua
destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio
10 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna,
se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,3 mL) diluido en 1,4-dioxano,
seguido de agitación a temperatura ambiente por 6 horas. El sólido resultante se filtró y se
secó para obtener el compuesto objetivo (14 mg, 18 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,18-7,11 (m,
15 3H), 6,59-6,49 (m, 2H), 4,30-4,29 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,13-3,10 (m,
2H), 2,38-2,34 (m, 12H), 1,99-1,95 (m, 1H)

Ejemplo 75: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilazetidin-2-carboxamida



20 Paso 1: Preparación de (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-metilazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (2R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-

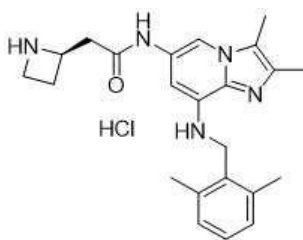
metilazetidín-2-carboxílico (36 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) en diclorometano (0,7 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió hexano para precipitar un sólido, obteniéndose el compuesto objetivo (27 mg, 37 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (*R*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-metilazetidín-2-carboxamida

El (*R*)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)carbamoil)-2-metilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (27 mg, 0,056 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,28 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,11 mL) diluido en éter dietílico. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (19 mg, 78 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,09 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,30-7,13 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,00-3,71 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 12H), 1,99 (s, 3H)

Ejemplo 76: Preparación de clorhidrato de (*R*)-2-(azetidín-2-il)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)acetamida



Paso 1: Preparación de (*R*)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-2-il)acético (36 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se

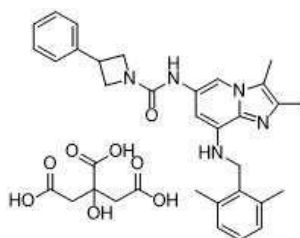
disolvieron en diclorometano (0,7 mL), y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió hexano para precipitar un sólido y obtener el compuesto objetivo (20 mg, 27 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-2-(azetidin-2-il)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida

El (R)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,041 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,21 mL), y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,08 mL) diluido en éter dietílico, seguido de agitación a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (14 mg, 81 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,81 (s, 1H), 10,89-10,84 (m, 1H), 8,97-8,96 (m, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 12H)

Ejemplo 77: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilacetidin-1-carboxamida

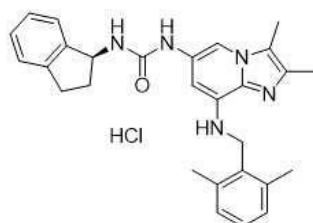


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,9 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron 3-fenilacetidina (24 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (34 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (29 mg, 25 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,30-

7,26 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,29-4,28 (m, 2H), 3,99-3,98 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 12H)

Ejemplo 78: Preparación de clorhidrato de (S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)urea



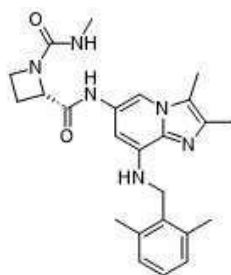
5

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (2,57 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (23 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 2 M diluido en éter dietílico (0,36 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (16 mg, 22 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,50 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,12 (m, 7H), 6,88 (s, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 5,22-5,21 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 12H), 1,99 (s, 1H)

15

Ejemplo 79: Preparación de (S)-N²-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N¹-metilazetidín-1,2-dicarboxamida



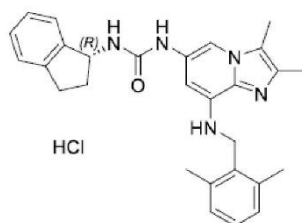
20

Se disolvieron (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidín-2-carboxamida (Ejemplo 65, 40 mg, 0,12 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (31 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se

añadió trietilamina (0,04 mL, 0,29 mmol) y solución de metilamina al 40 % (8 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (12 mg, 28 %).

5 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01-7,95 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 4H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H)

Ejemplo 80: Preparación de clorhidrato de (*R*)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)urea



10

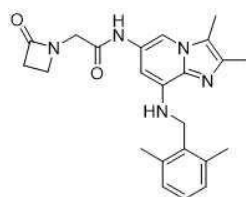
El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60 mg, 0,18 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,9 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (23 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 2 M diluido en éter dietílico (0,36 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 3 %).

15

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,26-7,23(m, 4H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,32-4,31 (d, 2H), 2,41-2,37 (m, 12H)

20

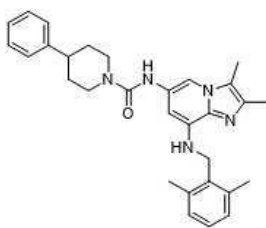
Ejemplo 81: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(2-oxoazetidin-1-il)acetamida



Se disolvieron 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). Se añadió cloruro de 3-bromopropionilo (24 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (17 mg, 32 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 6,15-6,12 (d, 1H), 5,66-5,64 (d, 1H), 4,31-4,30 (d, 1H), 4,01-4,00 (d, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)

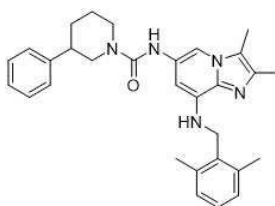
Ejemplo 82: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida



El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40 mg, 0,12 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y 4-metilpiperidina (19 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (12 mg, 21 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 5H), 7,27-7,10 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 4H), 2,93-2,88 (t, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84-1,82 (d, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H)

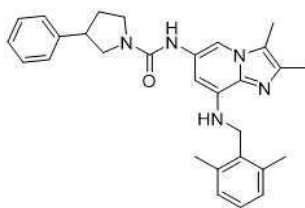
Ejemplo 83: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil) amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpiperidin-1-carboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40 mg, 0,12 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y 3-fenilpirrolidina (18 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (28 mg, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 5H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,27-4,23 (m, 4H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,93 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 1H)

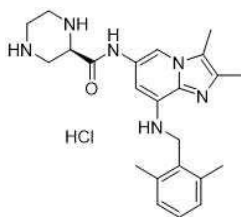
Ejemplo 84: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 40 mg, 0,12 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) y 3-fenilpirrolidina (18 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (4 mg, 7 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-7,99 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 5H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,10-7,09 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,29-4,28 (m, 2H), 3,93-3,89 (t, 1H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48-1,46 (m, 2H)

Ejemplo 85: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida



Paso 1: Preparación de (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

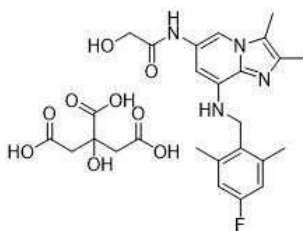
Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) en diclorometano (0,7 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (91 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida

El (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (91 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M diluido en éter dietílico (0,30 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (63 mg, 95 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,32-4,31 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 6H), 2,40-2,37 (m, 6H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 2H)

Ejemplo 86: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida



Paso 1: Preparación de acetato de 2-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilo

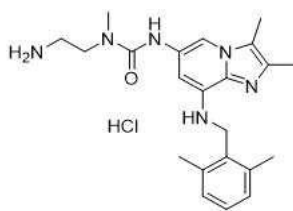
El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol) y la trietilamina (0,092 mL, 0,66 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió lentamente por goteo acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,032 mL, 0,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (18 mg, 20 %).

Paso 2: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiacetamida

El acetato de 2-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetilo (50 mg, 0,12 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua destilada (1 mL). Se añadió hidróxido de potasio (33 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 45 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (10 mg, 0,05 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, 2H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 4,28-4,27 (d, 2H), 4,03-4,03 (d, 2H), 2,71-2,59 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 12H)

Ejemplo 87: Preparación de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilurea



Paso 1: Preparación de (2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo

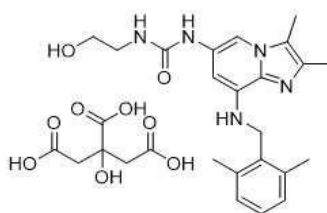
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 60,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (58,0 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,54 mmol) y (2-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Cuando se completó la reacción, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua destilada (50 mL), se separaron las capas, se recuperó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (22 mg, 23 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilurea

El (2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo (15,0 mg, 0,03 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,6 mL, 0,5 M) disuelto en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se filtró para obtener el compuesto objetivo (12 mg, 78 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,63-3,61 (t, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 12H)

Ejemplo 88: Preparación de citrato de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxietil)urea



Paso 1: Preparación de acetato de 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etilo

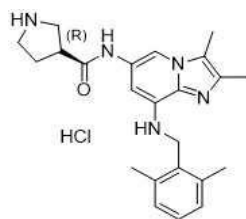
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (77 mg, 0,48 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,4 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron clorhidrato de acetato de 2-aminoetilo (33 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (33 mg, 30 %).

Paso 2: Preparación de citrato de 1-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxietil)urea

El acetato de 2-(3-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ureido)etilo (100 mg, 0,23 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (1,15 mL), metanol (1,15 mL) y agua destilada (1,15 mL). Se añadió hidróxido de potasio (66 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo posteriormente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se obtuvo el compuesto objetivo (70 mg, 80 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (35 mg, 0,18 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,47-3,46 (m, 2H), 3,18-3,17 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,36-2,26 (m, 12H), 2,01-2,00 (m, 2H)

Ejemplo 89: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida



Paso 1: Preparación de (R)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

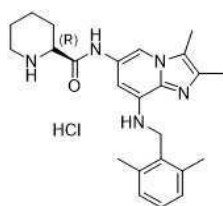
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-1-Boc-3-pirrolidinocarboxílico (36 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (73 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida

El (R)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (73 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (55 mg, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,06 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,43-9,27 (m, 2H), 8,52 (sm 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,31-4,3 (d, 1H), 3,28-3,27 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 12H), 2,11-2,08 (m, 2H)

Ejemplo 90: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida



Paso 1: Preparación de (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

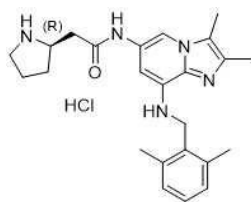
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-(+)-N-Boc-2-piperidinocarboxílico (38 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (75 mg, 98 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida

El (R)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (55 mg, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,86 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 9,31-9,29 (m, 1H), 8,89-8,87 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 14H), 2,01-2,00 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,47-1,45 (m, 2H)

Ejemplo 91: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida



Paso 1: Preparación de (R)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

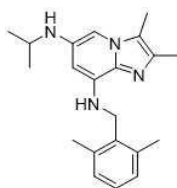
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)acético (38 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (76 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida

El (R)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (76 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (54 mg, 82 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,30-9,20 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,21-7,07 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,19-3,18 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 12H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H)

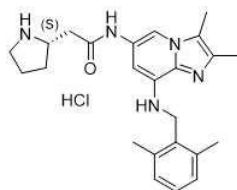
Ejemplo 92: Preparación de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-N⁶-isopropil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina



Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), acetona (0,016 mL, 0,22 mmol) y ácido acético (0,012 mL, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (2,16 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (46 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se obtuvo el compuesto objetivo (8 mg, 16 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47-8,45 (d, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 7,10-7,09 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,48-4,47 (d, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,27-2,01 (m, 12H), 2,00-1,98 (m, 1H)

Ejemplo 93: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida



Paso 1: Preparación de (S)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (S)-2-(1-Boc-2-pirrolidinil)acético (38 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó

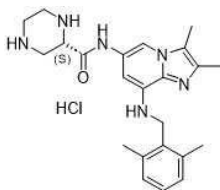
sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (75 mg, 98 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-2-il)acetamida

El (S)-2-(2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (52 mg, 79 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,90 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20-9,03 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 12H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,99-90 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H)

Ejemplo 94: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida



Paso 1: Preparación de (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

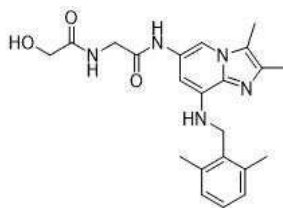
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (S)-1,4-bis(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL), y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (91 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-2-carboxamida

El (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (91 mg, 0,15 mmol) preparado en el
5 paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M diluido en éter dietílico (0,30 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (61 mg, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,32-4,31 (d, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 12H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,48-14,6
10 (m, 2H)

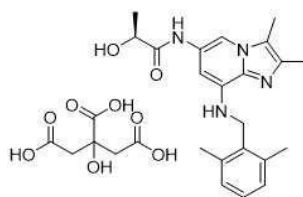
Ejemplo 95: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-hidroxiacetamido)acetamida



Se disolvió 2-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetamida (Ejemplo 10, 40 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y
15 agua destilada (1 mL). Se añadió hidróxido de potasio (11 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y el pH de la mezcla se mantuvo en 2. Tras la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión
20 reducida. El residuo concentrado se secó para obtener el compuesto objetivo (9 mg, 58 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,97-3,96 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,28-2,21 (m, 6H)

Ejemplo 96: Preparación de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida citrato



Paso 1: Preparación de acetato de (S)-1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo

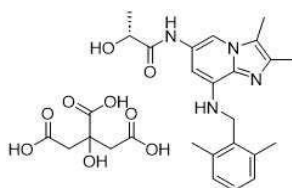
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol), ácido (S)-2-acetoxipropiónico (35 mg, 0,26 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (118 mg, 0,31 mmol), y diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,72 mmol) se disolvió en diclorometano (3,42 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 11 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (39 mg, 40 %).

Paso 2: Preparación de citrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida

El acetato de (S)-1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il (39 mg, 0,09 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,45 mL), metanol (0,45 mL) y agua destilada (0,45 mL). Se añadió hidróxido de potasio (26 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo posteriormente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 61 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (10 mg, 0,054 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,80-6,67 (m, 1H), 5,87-5,86 (m, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,20-4,19 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,35-2,26 (m, 12H), 1,35-1,33 (d, 3H)

Ejemplo 97: Preparación de citrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida



Paso 1: Preparación de acetato de (R)-1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo

El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol), ácido (R)-2-acetoxipropiónico (35 mg, 0,26 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (118 mg, 0,31 mmol), y diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,72 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,42 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (40 mg, 40 %).

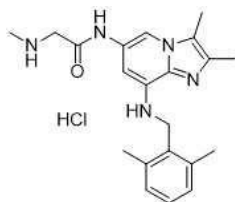
Paso 2: Preparación de citrato de (R)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida

El acetato de (R)-1-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo (40 mg, 0,09 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,9 mL), metanol (0,9 mL) y agua destilada (0,9 mL). Se añadió hidróxido de potasio (26 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo posteriormente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano y se añadió éter dietílico para precipitar un sólido y obtener el compuesto objetivo (20 mg, 60 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (10 mg, 0,054 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 16 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,81-

6,74 (m, 1H), 5,87-5,86 (d, 2H), 4,20-4,19 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,35-2,27 (m, 12H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,35-1,33 (d, 3H)

Ejemplo 98: Preparación de clorhidrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(metilamino)acetamida



5

Paso 1: Preparación de (2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

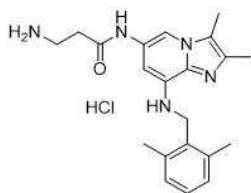
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicina (31 mg, 0,17 mmol),
10 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El
15 residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (70 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(metilamino)acetamida

El (2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió
20 en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (42 mg, 69 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,04-4,03 (m, 2H),
25 2,66 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 12H)

Ejemplo 99: Preparación de clorhidrato de 3-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida



Paso 1: Preparación de (3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo

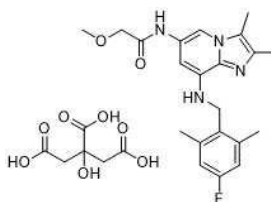
Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), Boc-beta-alanina (31 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (70 mg, 99 %).

Paso 2: Preparación del clorhidrato de 3-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida

El (3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (40 mg, 67 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 12H)

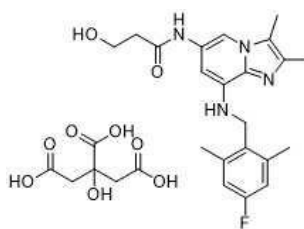
Ejemplo 100: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxiacetamida



El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol) y la trietilamina (0,092 mL, 0,66 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió lentamente cloruro de 2-metoxiacetílico (0,023 mL, 0,25 mmol) por goteo y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 23 %). Después se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (10 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,27-4,26 (d, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,32-2,26 (m, 12H)

Ejemplo 101: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida



Paso 1: Preparación de acetato de 3-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropilo

El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol), ácido 3-acetoxipiripiónico (31 mg, 0,24 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio

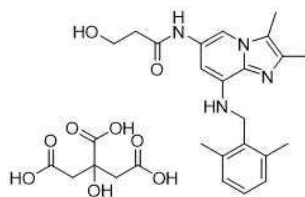
(108 mg, 0,28 mmol), y diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,88 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 22 %).

Paso 2: Preparación de citrato de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida

El acetato de 3-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropilo (20 mg, 0,046 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,22 mL), metanol (0,22 mL) y agua destilada (0,22 mL). Se añadió hidróxido de potasio (13 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 56 %). Se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (5 mg, 0,025 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,97-6,95 (d, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,26-4,25 (d, 2H), 3,73-3,72 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,36-2,23 (m, 12H)

Ejemplo 102: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida



Paso 1: Preparación de acetato de 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropilo

El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 1,0 g, 3,03 mmol), ácido 3-acetoxipirropiónico (0,33 mL, 3,33 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (1,49 g,

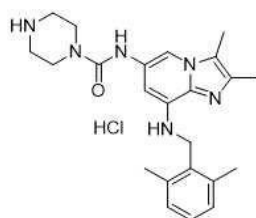
3,93 mmol), y diisopropiletilamina (1,5 mL, 9,09 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 mL), y se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en diclorometano y se añadió éter dietílico para precipitar un sólido, obteniéndose el compuesto objetivo (0,6 g, 49 %).

Paso 2: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxiopropanamida

El acetato de 3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropilo (600 mg, 1,47 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (4,9 mL), metanol (4,9 mL) y agua destilada (4,9 mL). Se añadió hidróxido de potasio (411 mg, 7,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y la mezcla se agitó por 16 horas. El residuo se precipitó añadiendo diclorometano para obtener un sólido, obteniéndose el compuesto objetivo (238 mg, 44 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (124 mg, 0,65 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 16 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,33-5,32 (m, 1H), 4,72-4,71 (d, 2H), 3,74-3,73 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,35-2,24 (m, 12H)

Ejemplo 103: Preparación de clorhidrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxamida

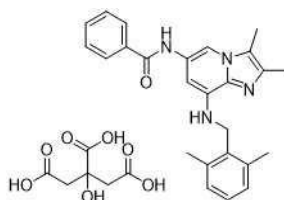


El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 70 mg, 0,21 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (68 mg, 0,42 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,05 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se

añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (39 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,42 mL) diluido en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (19 mg, 20 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37-9,33 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,28-13 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,80-3,78 (m, 4H), 3,17-3,16 (m, 4H), 2,39-2,37 (m, 12H)

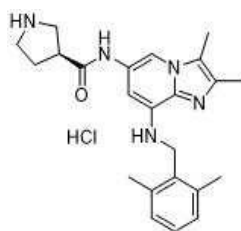
Ejemplo 104: Preparación de citrato de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzamida



El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol), ácido benzoico (29 mg, 0,24 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (118 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,72 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,4 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetona y se añadió ácido cítrico (11 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (20 mg, 14 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 4H), 4,35-4,34 (d, 2H), 2,75-2,63 (m, 4H), 2,40-2,34 (m, 12H)

Ejemplo 105: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida



Paso 1: Preparación de (S)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

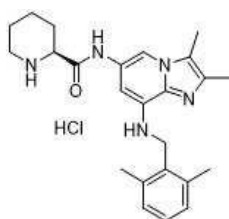
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (S)-1-Boc-3-pirrolidinocarboxílico (36 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (72 mg, 96 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida

El (S)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (72 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,73 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,29 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (52 mg, 83 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91-10,74 (m, 1H), 9,19-9,11 (m, 2H), 8,50-8,42 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 2,43-2,40 (m, 12H), 2,38-2,37 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 4H)

Ejemplo 106: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida



Paso 1: Preparación de (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

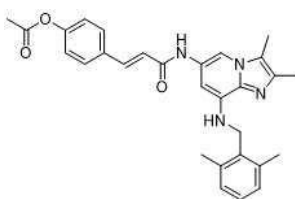
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (S)-1-Boc-piperidin-2-carboxílico (38 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (75 mg, 98 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-2-carboxamida

El (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (59 mg, 89 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 9,35-9,33 (m, 1H), 8,89-8,87 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 14H), 1,69-1,64 (m, 4H)

5
10

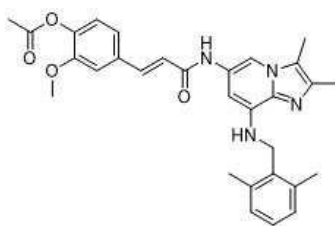


Se disolvieron clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol), ácido (*E*)-3-(4-acetoxifenil)acrílico (54 mg, 0,26 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (68 mg, 0,36 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se realizó la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (22 mg, 19 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 7H), 6,09 (s, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 5,11-5,10 (m, 1h), 4,32-4,31 (d, 2H), 2,37-2,24 (m, 12H), 2,11 (s, 3H)

20

25

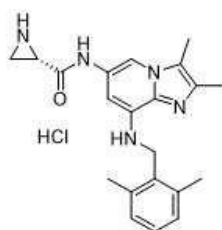


115

mg, 24 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 4H), 6,96-6,94 (d, 1H), 6,35-6,34 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,18-5,17 (d, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,33-4,32 (d, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,37-2,35 (m, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)

5 **Ejemplo 109: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)aziridin-2-carboxamida**



Paso 1: Preparación de (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)aziridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 10 El clorhidrato de N^8 -(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 80 mg, 0,24 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)aziridin-2-carboxílico (50 mg, 0,26 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (118 mg, 0,31 mmol), y diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,72 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,42 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas.
- 15 La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (31 mg, 28 %).

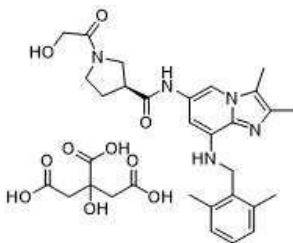
20 Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)aziridin-2-carboxamida

- El (S)-2-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)aziridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,06 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,3 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,12 mL) diluido en éter dietílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El sólido resultante se filtró
- 25 y se secó para obtener el compuesto objetivo (7 mg, 29 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34-8,33 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 4H), 4,32-4,30 (m,

2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H)

Ejemplo 110: Preparación de citrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-carboxamida



5 Paso 1: Preparación de acetato de (S)-2-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilo

Se disolvieron clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida (Ejemplo 105, 40 mg, 0,093 mmol) y trietilamina (39 μ L, 0,28 mmol) en diclorometano (0,47 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió lentamente por goteo acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (12 μ L, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (24 mg, 51 %).

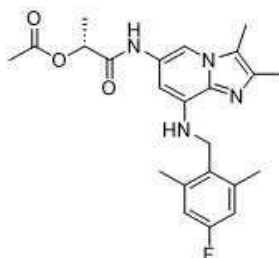
15 Paso 2: Preparación de citrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-carboxamida

El acetato de (S)-2-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilo (24 mg, 0,048 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,3 mL), metanol (0,3 mL) y agua destilada (0,3 mL), y posteriormente se añadió hidróxido de potasio (13 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada para detener la reacción y se realizó la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se obtuvo el compuesto objetivo (21 mg, 97 %). Posteriormente se disolvió en acetona, se añadió ácido cítrico (9 mg, 0,047 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener la sal de citrato del compuesto objetivo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09-10,08 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H),

6,31-6,26 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,59-4,58 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 4H), 2,35-2,22 (m, 12H)

Ejemplo 111: Preparación de acetato de (R)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo



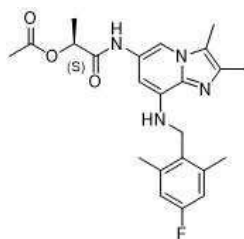
5

El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol), ácido (R)-2-acetoxipiripiónico (32 mg, 0,24 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (130 mg, 0,34 mmol), y diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,88 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (45 mg, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,02-7,00 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,10-5,09 (m, 1H), 4,28-4,27 (d, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 12H), 2,11 (s, 3H)

15

Ejemplo 112: Preparación de acetato de (S)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo



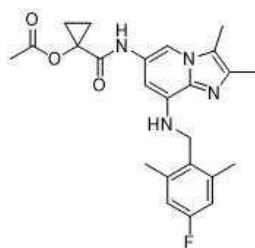
20

El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol), ácido (S)-2-acetoxipiripiónico (29 mg, 0,22 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-

B]piridinio (110 mg, 0,29 mmol), y diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,88 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (45 mg, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00-6,98 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 12H), 2,11 (s, 3H)

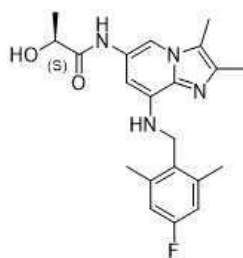
Ejemplo 113: Preparación de acetato de 1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)carbamoil)ciclopropilo



El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 80 mg, 0,22 mmol), ácido 1-acetoxiciclopropano-1-carboxílico (31 mg, 0,22 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (108 mg, 0,28 mmol), y diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,88 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,14 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (40 mg, 42 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99-6,97 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,33-5,32 (m, 2H), 4,27-4,26 (d, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,33-2,28 (m, 12H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 2H)

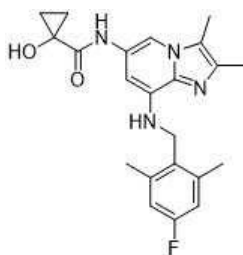
Ejemplo 114: Preparación de (S)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida



El acetato de (S)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il (Ejemplo 112, 20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,4 mL), metanol (0,4 mL) y agua destilada (0,4 mL), se añadió hidróxido de potasio (13 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 65 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, 2H), 5,82-5,81 (m, 1H), 4,27-4,26 (d, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,34-1,33 (d, 3H)

Ejemplo 115: Preparación de N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida

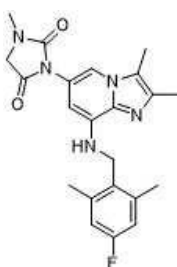


Se disolvió 1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)acetato de ciclopropilo (Ejemplo 113, 30 mg, 0,068 mmol) en tetrahidrofurano (0,68 mL), metanol (0,68 mL) y agua destilada (0,68 mL), se añadió hidróxido de potasio (19 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada para apagar la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en acetato de etilo y se añadió hexano para precipitar un sólido y obtener el compuesto objetivo (16 mg, 59 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,28-4,27 (d, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,18-1,17 (m, 2H), 0,99-0,98 (m, 2H)

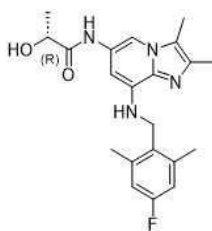
Ejemplo 116: Preparación de 3-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazolidina[1,2-a]piridin-6-il)-1-metilimidazolidin-2,4-diona



El clorhidrato de N⁸-(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6,8-diamina (Intermediario 2, 60 mg, 0,17 mmol) y el 1,1'-carbonildiimidazol (55 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron clorhidrato de metilglicina (21 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,09 mL, 0,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (18 mg, 25 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,26-4,25 (d, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,95 (sm 3H), 2,35-2,26 (m, 12H)

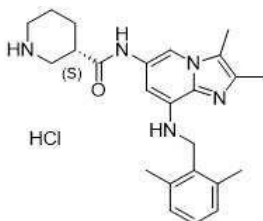
Ejemplo 117: Preparación de (R)-N-(8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-hidroxiopropanamida



El acetato de (*R*)-1-((8-((4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il (Ejemplo 111, 20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,4 mL), metanol (0,4 mL) y agua destilada (0,4 mL), se añadió hidróxido de potasio (13 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (10 mg, 65 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,81-5,80 (d, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,27-4,26 (d, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,34-1,32 (d, 3H)

Ejemplo 118: Preparación de clorhidrato de (*S*)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piperidin-3-carboxamida



Paso 1: Preparación de (*S*)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

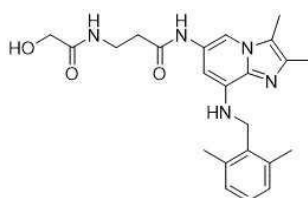
El clorhidrato de N⁸-(2,6-dimetilbencil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-diamina (Intermediario 1, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (*S*)-1-Boc-piperidin-3-carboxílico (38 mg, 0,17 mmol), 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*B*]piridinio (75 mg, 0,20 mmol), y diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) se disolvieron en diclorometano (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (75 mg, 98 %).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-3-carboxamida

El (S)-3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,15 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en acetato de etilo (0,7 mL). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,30 mL) diluido en éter dietílico, y la mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (60 mg, 91 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 3,13-3,10 (m, 4H), 2,40-2,34 (m, 12H), 1,90-1,58 (m, 4H)

Ejemplo 119: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxiacetamido)propanamida



Paso 1: Preparación de acetato de 2-((3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)amino)-2-oxoetilo

Se disolvieron clorhidrato de 3-amino-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)propanamida (Ejemplo 99, 28 mg, 0,069 mmol) y trietilamina (29 µL, 0,21 mmol) en diclorometano (0,35 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió lentamente por goteo acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (9 µL, 0,083 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (23 mg, 72 %).

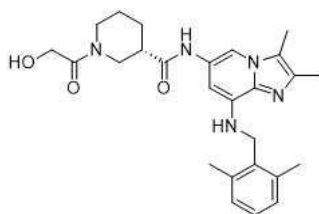
Paso 2: Preparación de N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-hidroxiacetamido)propanamida

El acetato de 2-((3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)-3-oxopropil)amino)-2-oxoetilo (23 mg, 0,050 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,3 mL), metanol (0,3 mL) y agua destilada (0,3 mL). Se añadió

hidróxido de potasio (14 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua destilada y se apagó la reacción. La mezcla se extrajo posteriormente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto objetivo (15 mg, 71 %).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,30-4,29 (d, 2H), 3,81-3,80 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 2H), 2,56-2,55 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 12H)

Ejemplo 120: Preparación de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-carboxamida



Paso 1: Preparación de acetato de (S)-2-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-il)-2-oxoetilo

Se disolvieron clorhidrato de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-3-carboxamida (Ejemplo 118, 43 mg, 0,097 mmol) y trietilamina (41 μL , 0,29 mmol) en diclorometano (0,49 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió lentamente por goteo acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (13 μL , 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La reacción se apagó añadiendo agua destilada, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (22 mg, 45 %).

Paso 2: Preparación de (S)-N-(8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-carboxamida

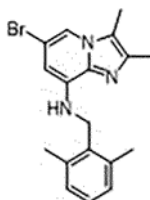
El acetato de (S)-2-(3-((8-((2,6-dimetilbencil)amino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)piperidin-1-il)-2-oxoetilo (22 mg, 0,044 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (0,3 mL), metanol (0,3 mL) y agua destilada (0,3 mL), y posteriormente se añadió hidróxido de potasio (12 mg, 0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas.

Tras eliminar el disolvente y añadir agua destilada para apagar la reacción, se realizó la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se obtuvo el compuesto objetivo (16 mg, 80 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98-9,97 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,97-4,96 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,31-4,30 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 12H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H)

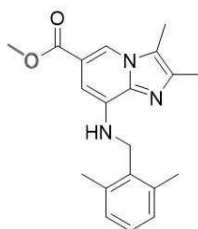
Ejemplo comparativo 1

Se preparó el siguiente compuesto.



10 Ejemplo comparativo 2

Se preparó el siguiente compuesto.



Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de la actividad de la bomba de protones (ATPasa H⁺/K⁺)

15 La actividad inhibidora de los compuestos preparados en los Ejemplos preliminares 1 y 2 y en los Ejemplos 1 a 120 sobre la actividad de la bomba de protones se midió del siguiente modo.

Específicamente, se aislaron vesículas gástricas de estómagos porcinos y se cuantificó el contenido proteico de las vesículas usando un kit de BSA (Bio-Rad, 5000205).
20 Todas las reacciones se realizaron en placas de 96 pozos con un volumen de reacción de 80 mL que contenían 100 ng de vesículas. Se añadieron 10 mM de valinomicina y el compuesto de prueba al amortiguador de reacción (50 mM Tris-HEPES, 5 mM MgCl₂, 8 mM KCl, pH 6,5)

que contenía vesículas gástricas porcinas a diversas concentraciones, y la mezcla se incubó a 37 °C por 30 minutos. Se añadieron DMSO o compuestos de prueba a diferentes concentraciones tras diluirlos hasta una concentración final de DMSO del 0,1 %. Posteriormente, se añadieron 0,2 mM de trifosfato de adenosina (ATP) al amortiguador de reacción y se incubaron a 37 °C por 20 minutos. La reacción se detuvo con Tween 20 al 0,2 %, a lo que siguió la adición de verde de malaquita (Sigma Aldrich, MAK307) y la incubación a temperatura ambiente por 30 minutos. El valor de la densidad óptica (OD, por sus siglas en inglés) se midió a 620 nm usando un lector de microplacas (Spectramax M5e, Molecular devices). El porcentaje (%) de inhibición se obtuvo a partir de los valores de OD del grupo de control y de diversas concentraciones de los compuestos de la prueba. La IC₅₀ (por sus siglas en inglés) de los compuestos de prueba se analizó usando regresión no lineal con el programa GraphPad Prism8 usando el % del valor de inhibición a cada concentración. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

(AA < 50 nM, 50 nM ≤ A < 100 nM, 100 nM ≤ B < 500 nM, 500 nM ≤ C)

Tabla 1

No.	IC ₅₀ (nM)	No.	IC ₅₀ (nM)	No.	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	B	Ejemplo 43	AA	Ejemplo 85	B
Ejemplo 2	B	Ejemplo 44	AA	Ejemplo 86	AA
Ejemplo 3	C	Ejemplo 45	AA	Ejemplo 87	AA
Ejemplo 4	AA	Ejemplo 46	A	Ejemplo 88	AA
Ejemplo 5	B	Ejemplo 47	A	Ejemplo 89	A
Ejemplo 6	A	Ejemplo 48	A	Ejemplo 90	A
Ejemplo 7	B	Ejemplo 49	AA	Ejemplo 91	A
Ejemplo 8	C	Ejemplo 50	AA	Ejemplo 92	C
Ejemplo 9	C	Ejemplo 51	AA	Ejemplo 93	AA
Ejemplo 10	AA	Ejemplo 52	B	Ejemplo 94	AA
Ejemplo 11	B	Ejemplo 53	B	Ejemplo 95	AA
Ejemplo 12	B	Ejemplo 54	B	Ejemplo 96	B
Ejemplo 13	A	Ejemplo 55	C	Ejemplo 97	A
Ejemplo 14	B	Ejemplo 56	C	Ejemplo 98	A
Ejemplo 15	AA	Ejemplo 57	B	Ejemplo 99	A
Ejemplo 16	B	Ejemplo 58	B	Ejemplo 100	AA
Ejemplo 17	B	Ejemplo 59	B	Ejemplo 101	AA
Ejemplo 18	C	Ejemplo 60	AA	Ejemplo 102	AA
Ejemplo 19	A	Ejemplo 61	A	Ejemplo 103	B
Ejemplo 20	A	Ejemplo 62	B	Ejemplo 104	B
Ejemplo 21	AA	Ejemplo 63	A	Ejemplo 105	B

No.	IC ₅₀ (nM)	No.	IC ₅₀ (nM)	No.	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 22	A	Ejemplo 64	AA	Ejemplo 106	B
Ejemplo 23	A	Ejemplo 65	A	Ejemplo 107	C
Ejemplo 24	AA	Ejemplo 66	B	Ejemplo 108	C
Ejemplo 25	B	Ejemplo 67	A	Ejemplo 109	B
Ejemplo 26	AA	Ejemplo 68	A	Ejemplo 110	B
Ejemplo 27	A	Ejemplo 69	AA	Ejemplo 111	B
Ejemplo 28	C	Ejemplo 70	B	Ejemplo 112	C
Ejemplo 29	C	Ejemplo 71	B	Ejemplo 113	B
Ejemplo 30	B	Ejemplo 72	B	Ejemplo 114	B
Ejemplo 31	B	Ejemplo 73	B	Ejemplo 115	AA
Ejemplo 32	A	Ejemplo 74	A	Ejemplo 116	A
Ejemplo 33	AA	Ejemplo 75	B	Ejemplo 117	AA
Ejemplo 34	C	Ejemplo 76	A	Ejemplo 118	B
Ejemplo 35	A	Ejemplo 77	AA	Ejemplo 119	A
Ejemplo 36	A	Ejemplo 78	B	Ejemplo 120	B
Ejemplo 37	A	Ejemplo 79	B	Ejemplo Preliminar 1	A
Ejemplo 38	C	Ejemplo 80	C	Ejemplo preliminar 2	A
Ejemplo 39	C	Ejemplo 81	A	Ejemplo Comparativo 1	B
Ejemplo 40	B	Ejemplo 82	B	Ejemplo Comparativo 2	C
Ejemplo 41	C	Ejemplo 83	B	Tegoprazán	C
Ejemplo 42	B	Ejemplo 84	B		

Como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que todos los compuestos preparados en los Ejemplos preliminares 1 y 2 y en los Ejemplos 1 a 120 tenían actividad inhibidora contra la actividad de la bomba de protones. Se confirmó que tenían una actividad inhibidora contra la actividad de la bomba de protones equivalente o mayor que la del tegoprazán, un inhibidor representativo de la bomba de protones conocido hasta ahora. Por otra parte, se confirmó que los compuestos preparados en los Ejemplos comparativos 1 y 2 tenían una débil actividad inhibidora contra la actividad de la bomba de protones.

Entre los compuestos preparados en los Ejemplos preliminares 1 y 2 y en los Ejemplos 1 a 120, los compuestos preparados en los Ejemplos 4, 10, 15, 21, 24, 26, 33, 43-45, 49-51, 60, 64, 77, 86-88, 93-95, 100-102, 115 y 117 resultaron tener excelentes propiedades inhibidoras de la actividad de la bomba de protones.

Ejemplo experimental 2: Medida de la actividad inhibitoria sobre la secreción basal de ácido gástrico en ratas ligadas por el píloro

Se usó el modelo de la rata de Shay para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos preparados en los Ejemplos 4, 15, 21, 26, 45, 60, 86, 100, 101 y 102 sobre la secreción ácida gástrica basal.

Específicamente, ratas macho Sprague Dawley (SD, por sus siglas en inglés) (con un peso de 180-220 g) fueron ayunadas por 24 horas sólo con agua, y posteriormente asignadas aleatoriamente a grupos (n = 4-5) tras medir su peso corporal. Al grupo de control negativo se le administró por vía oral dimetilsulfóxido (DMSO, por sus siglas en inglés)/Cremophor EL/80 % D.W. al 10 % a 2 mL/kg, y al grupo de prueba se le administró por vía oral el compuesto de prueba a 2 mg/kg/2 mL. Una hora después de la administración, se practicó una incisión en la cavidad abdominal de las ratas bajo anestesia de isoflurano, se expuso el estómago y se ligó el píloro. Tres horas después de la ligadura, se sacrificó a los animales de prueba y se recogió de nuevo el contenido del estómago por laparotomía. El contenido se centrifugó (3.000 rpm, 10 min) y sólo se separó el sobrenadante para obtener el jugo gástrico. A continuación, se realizaron secuencialmente la medición del volumen de líquido gástrico, la medición del pH del líquido gástrico, la titulación con NaOH y el cálculo de la secreción total de ácido gástrico (volumen de líquido gástrico × titulación con NaOH 0,1 N × 100). El % de actividad inhibitoria final del compuesto de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

El % de actividad inhibidora del compuesto de prueba = [(secreción total de ácido gástrico del grupo de control negativo - secreción total de ácido gástrico del grupo tratado con el compuesto de prueba) / secreción total de ácido gástrico del grupo de control negativo] × 100

(A ≥ 90 %, 90 % > B ≥ 80 %, 80 % > C ≥ 70 %)

Tabla 2

No.	GERD (rata/mpk)	No.	GERD (rata/mpk)
Ejemplo 4	A	Ejemplo 60	A
Ejemplo 15	A	Ejemplo 86	A
Ejemplo 21	A	Ejemplo 100	A
Ejemplo 26	A	Ejemplo 101	C
Ejemplo 45	A	Ejemplo 102	A

Como se muestra en la Tabla 2, se confirmó que los compuestos preparados en los Ejemplos 4, 15, 21, 26, 45, 60, 86, 100, 101 y 102 tenían actividad inhibidora contra la secreción ácida gástrica basal en ratas ligadas al píloro. Mientras tanto, el Ejemplo 101 tiene una similitud estructural considerable con el Ejemplo 102, pero su actividad inhibidora se ve algo reducida debido al grupo flúor sustituido.

La descripción anterior de la presente invención tiene únicamente fines ilustrativos, y los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que la presente invención puede modificarse fácilmente en otras formas específicas sin alterar el espíritu técnico o las características esenciales de la presente invención. Por lo tanto, las modalidades descritas anteriormente deben entenderse como ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas.