



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 188**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08787222 .2**

96 Fecha de presentación : **14.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2176259**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Imidazoles condensados para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **14.08.2007 IN MU1573/07**
18.10.2007 EP 07118733

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Hölder, Swen;**
Zülch, Armin;
Bär, Thomas;
Maier, Thomas;
Zimmermann, Astrid;
Beckers, Thomas;
Gekeler, Volker;
Joshi, Hemant;
Munot, Yogesh, S.;
Bhise, Umesh;
Chavan, Sunil;
Shivatara, Sachin, S.;
Patel, Sarvesh, A. y
Gore, Vikas

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Imidazoles condensados para el tratamiento del cáncer

5 **Campo de aplicación de la invención**

La invención se refiere a compuestos de imidazoles condensados, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

10 **Antecedentes técnicos conocidos**

El cáncer es la segunda causa de muerte más prevalente en los Estados Unidos, provocando 450.000 muertes al año. Aunque que se han hecho avances sustanciales en la identificación de algunas de las causas medioambientales y hereditarias probables del cáncer, existe una necesidad de modalidades terapéuticas adicionales que se dirijan al cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe una necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con proliferación/crecimiento desregulado.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge tras un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia potenciada / resistencia a la apoptosis y un potencial proliferativo sin límites. Por tanto, se prefiere desarrollar fármacos para la terapia del cáncer que aborden distintas características de tumores establecidos.

Una ruta que se ha demostrado que media señales de supervivencia importantes para células de mamífero comprende receptores tirosina cinasas como el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor 2/3 de crecimiento epidérmico humano (HER2/3), o el receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Tras la activación de los mismos mediante el ligando, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (Pi3K)/Akt proteína cinasa es fundamental para el control del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares, impulsando la evolución de los tumores. Por tanto, dentro la clase de serina-treonina cinasas de señalización específica, Akt (proteína cinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt se activa principalmente de una manera dependiente de Pi3-cinasa y la activación se regula mediante el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que funciona esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K.

La ruta de Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia), y está implicada en enfermedades humanas incluyendo diabetes y cáncer. La ruta está frecuentemente sobreactivada en una amplia gama de entidades tumorales como carcinomas de mama y próstata. La regulación por incremento puede deberse a sobreexpresión o activación de manera constitutiva de receptores tirosina cinasas (por ejemplo EGFR, HER2/3), que están en el sentido de 5' y están implicados en su activación directa, o mutantes de ganancia o pérdida de función de algunos de los componentes como pérdida de PTEN. La ruta es la diana de alteraciones genómicas incluyendo mutación, amplificación y redistribución más frecuentemente que cualquier otra ruta en cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta de Pi3K/Akt desencadenan una cascada de eventos biológicos, que impulsan la evolución, supervivencia, angiogénesis y metástasis tumorales.

La activación de Akt cinasas promueve el aumento de la captación de nutrientes, transformando las células a un metabolismo dependiente de la glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que apoyan el crecimiento y proliferación celulares. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada conduce a tumores malignos que muestran una transformación metabólica a glucólisis aerobia (el efecto Warburg). En este sentido, se comenta que la ruta de Pi3K/Akt es fundamental para la supervivencia a pesar de las condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de la glucosa o hipoxia.

Un aspecto adicional de la ruta de P13K/Akt activada es proteger a las células de la muerte celular programada ("apoptosis") y se considera por tanto que transduce una señal de supervivencia. Actuando como modulador de la señalización antiapoptótica en células tumorales, la ruta de Pi3K/Akt, en particular la propia Akt es una diana para la terapia del cáncer. Akt activada fosforila y regula varias dianas, por ejemplo BAD, GSK3 o FKHL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento celular. Esta ruta de Pi3K/Akt también desempeña una parte importante en la resistencia de células tumorales a terapias anticancerígenas convencionales. El bloqueo de la ruta de Pi3K/Akt podría inhibir por tanto simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizar hacia agentes proapoptóticos.

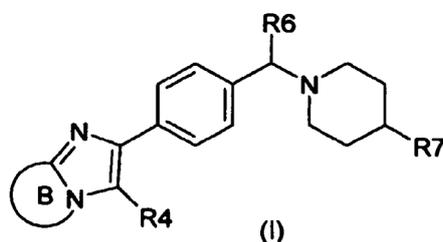
La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales frente a estímulos apoptóticos como Trail, camptotecina y doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos / apariciones moleculares de tumores, los inhibidores de Akt podrían inducir muerte celular apoptótica en monoterapia también.

En la patente europea EP1268478 se dan a conocer imidazopiridinas sustituidas con fenilo como antagonistas H3 para tratar enfermedades en el sistema nervioso central. En la solicitud de patente internacional W02005014598 se dan a conocer imidazopirimidinas sustituidas para el tratamiento del cáncer. En la solicitud de patente internacional W02007025090 se dan a conocer imidazopiridazinas sustituidas para el tratamiento del cáncer. En los documentos EP 1 277 754 (WO 01/083481) y WO 01/74815 se dan a conocer imidazopiridinas sustituidas, el primero para el tratamiento del cáncer, el último para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Del documento WO 2006/125101 se conocen imidazopirazinas para el tratamiento del cáncer. En el documento WO 2007/095588 se dan a conocer imidazopiridinas e imidazopiridazinas como inhibidores de PI3K. En las solicitudes de patente internacional W02004096131, W02005100344, W02006036395, W02006065601, W02006091395 y W02006135627 se describen inhibidores de Akt.

Descripción de la invención

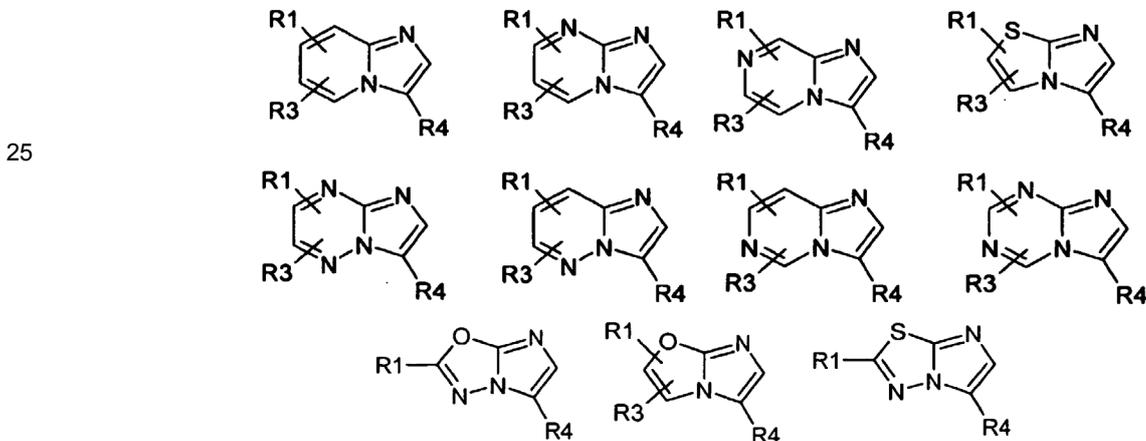
Se ha encontrado que los compuestos de imidazoles condensados, que se describen en detalle a continuación, tienen propiedades ventajosas y sorprendentes.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

- R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10
- R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,
- R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,
- R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo no sustituido,
- R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
- R6 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarileno está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

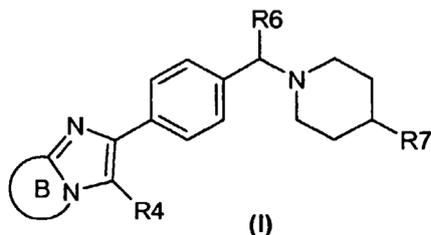
Y es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con R9,

R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

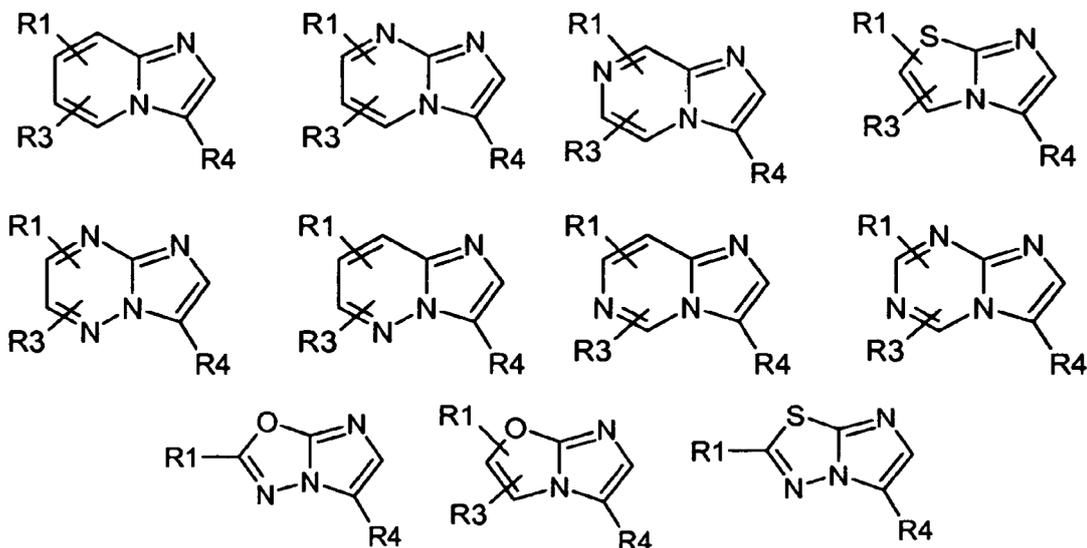
R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

- R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo no sustituido,
- 5 R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
- R6 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R7 es -W-Y,
- 10 W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarileno está sustituido opcionalmente con R8,
- 15 R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,
- Y es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con R9,
- 20 R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
- R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

25 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

30 Alquilo C1-4 es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Los radicales mono o dialquilamino C1-4 contienen además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos son el radical metilamino, el etilamino, el isopropilamino, el dimetilamino, el dietilamino y el diisopropilamino.

35 Los radicales mono o dialquilaminocarbonilo C1-4 contienen además del grupo carbonilo uno de los radicales mono o dialquilamino C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos son el N-metilaminocarbonilo, el N,N-dimetilaminocarbonilo, el N-etilaminocarbonilo, el N-propilaminocarbonilo, el N,N-dietilaminocarbonilo y el N-isopropilaminocarbonilo.

40 Halógeno dentro del significado de la presente invención es yodo, o particularmente bromo, cloro y flúor.

45 Alcoxilo C1-4 representa radicales, que además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etoxilo y metoxilo.

Cicloalquilo C3-7 significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquiloxilo C3-7 significa ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo o cicloheptiloxilo.

50 Alquenilo C2-4 es un radical alquenilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

55 Alquinilo C2-4 es un radical alquinilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales but-2-inilo, but-3-inilo (homopropargilo), prop-1-inilo, 1-metilprop-2-inilo (1-metilpropargilo), prop-2-inilo (propargilo) y etenilo.

60 La expresión "heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros" comprende sin restringirse a los mismos, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como también los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

65

La expresión "heteroarileno monocíclico de 5 miembros" es un radical divalente en el que se elimina un átomo de hidrógeno arbitrario del "heteroarilo" descrito anteriormente y puede incluir, sin restringirse a los mismos, los radicales heteroarilo de 5 miembros furileno, tienileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, imidazolileno, pirazolileno, triazolileno (1,2,4-triazolileno, 1,3,4-triazolileno o 1,2,3-triazolileno), tiadiazolileno (1,3,4-tiadiazolileno, 1,2,5-tiadiazolileno, 1,2,3-tiadiazolileno o 1,2,4-tiadiazolileno) y oxadiazolileno (1,3,4-oxadiazolileno, 1,2,5-oxadiazolileno, 1,2,3-oxadiazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno). Radicales heteroarilo de 5 miembros preferidos son triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno. Radicales heteroarilo de 5 miembros más preferidos son 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por tanto, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Los constituyentes que están sustituidos opcionalmente tal como se establece en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible. De manera análoga se entiende que es posible para cualquier grupo heteroarilo si es químicamente adecuado que dicho grupo heteroarilo pueda unirse al resto de la molécula mediante cualquier átomo adecuado.

Los grupos heteroarílicos o heteroarilénicos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos con sus sustituyentes dados o grupos moleculares originales, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier átomo de nitrógeno de anillo o carbono de anillo sustituible.

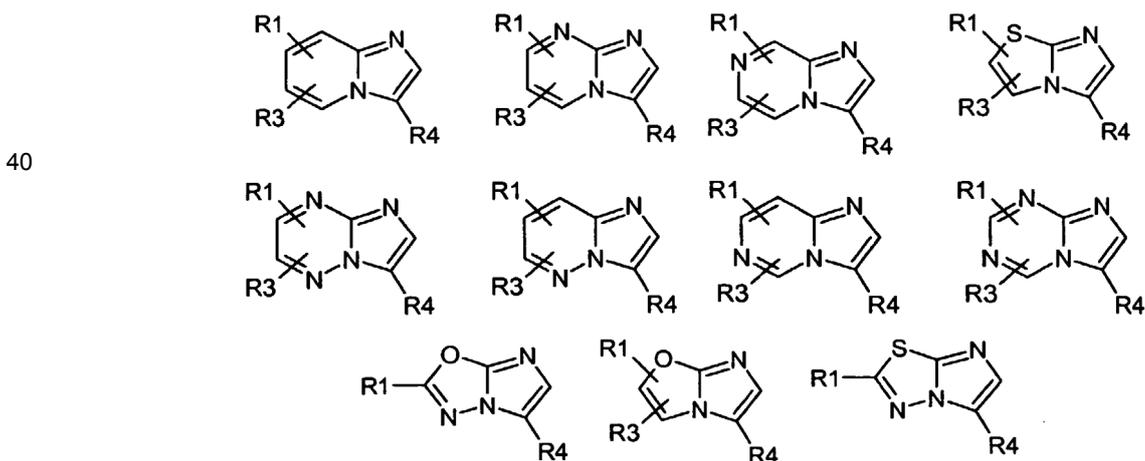
A menos que se indique lo contrario, anillos que contienen átomos de nitrógeno de anillo de tipo imino o amino cuaternizables (-N=) pueden no cuaternizarse preferiblemente en estos átomos de nitrógeno de anillo de tipo imino o amino mediante los sustitutos mencionados o grupos moleculares originales.

A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias no satisfechas mencionado en el presente documento tiene el/los átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En otra realización del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

45 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂, -C(O)NH₂ o

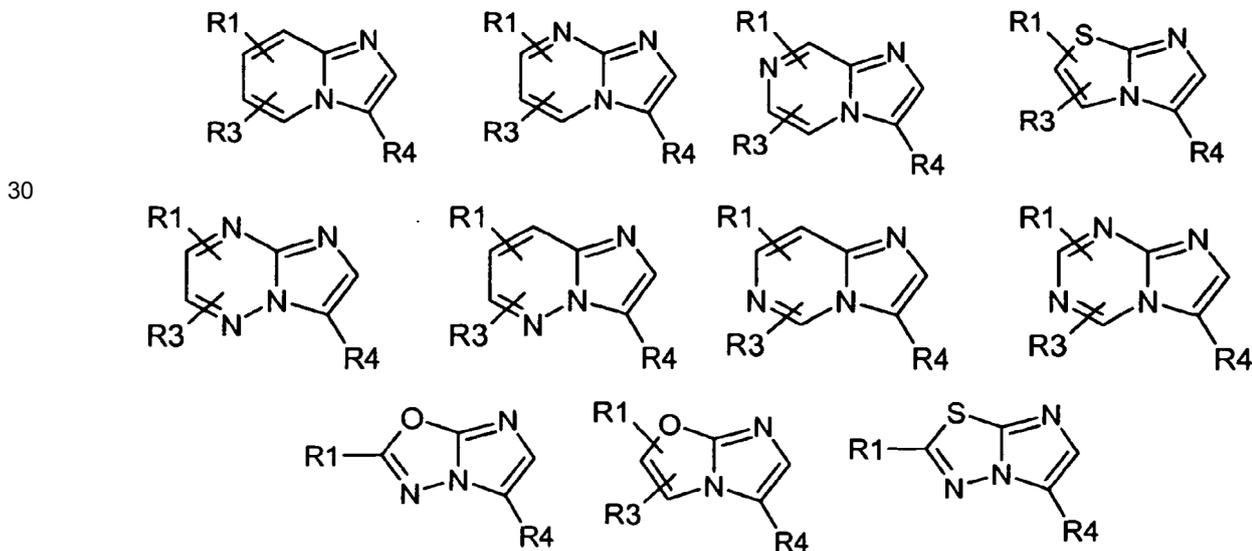
50 R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

- R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,
 R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo no sustituido,
 5 R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
 R6 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 R7 es -W-Y,
 10 W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarileno está sustituido opcionalmente con R8,
 15 R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,
 Y es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con R9,
 20 R9 es alquilo C1-4 o halógeno,

o una sal, así como también el estereoisómero y la sal del estereoisómero del mismo.

- 25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),

en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

- 35 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂ o -C(O)NH₂,
 40 R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo o tiazolilo no sustituido,
 45 R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
 R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

Y es tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

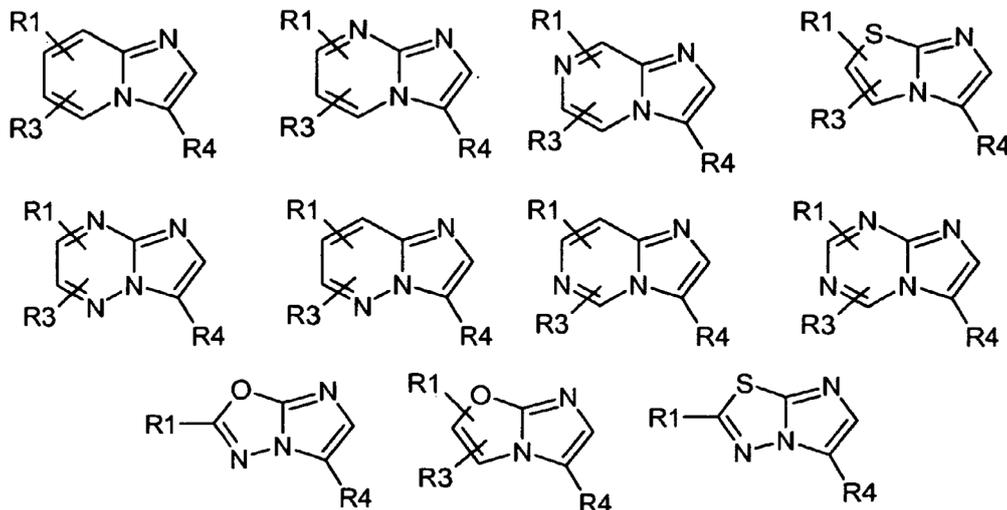
R9 es alquilo C1-4 o halógeno,

o una sal, así como también el estereoisómero y la sal del estereoisómero del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),

en la que

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alquenilo C2-4, alquilino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂ o -C(O)NH₂,

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

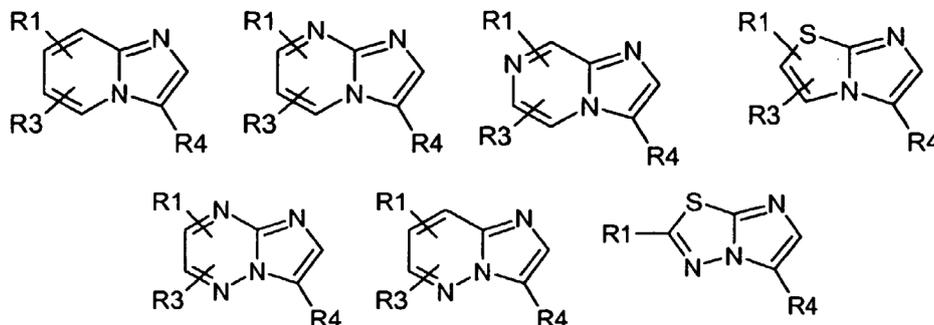
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno,

Y es tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo,

o una sal así como también el estereoisómero y la sal del estereoisómero del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de

5

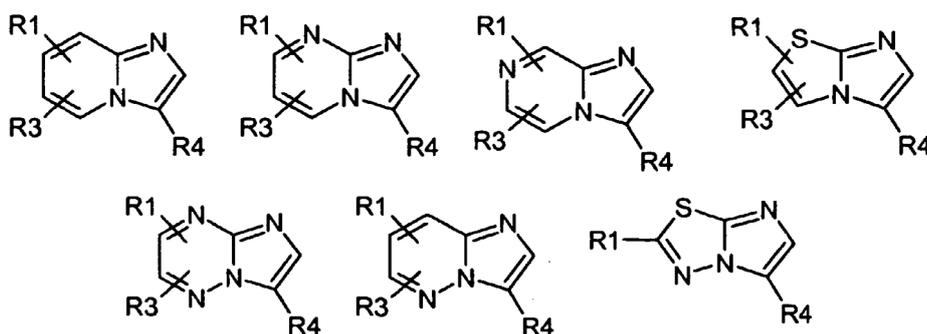


en los que

- 10 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxilo C1-4, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2 o -C(O)NH2,
- R3 es hidrógeno,
- 15 R4 es fenilo o tienilo no sustituido,
- R6 es hidrógeno,
- R7 es -W-Y,
- 20 W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno,
- Y es piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo,
- 25 o una sal de los mismos.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de

30



en los que

- 35 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, alcoxilo C1-4, -C(NH)NH2 o -C(O)NH2,
- R3 es hidrógeno,
- R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo o tiazolilo no sustituido,
- 40 R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
- R6 es hidrógeno,
- 45 R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o pirazolileno,

Y es piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo,

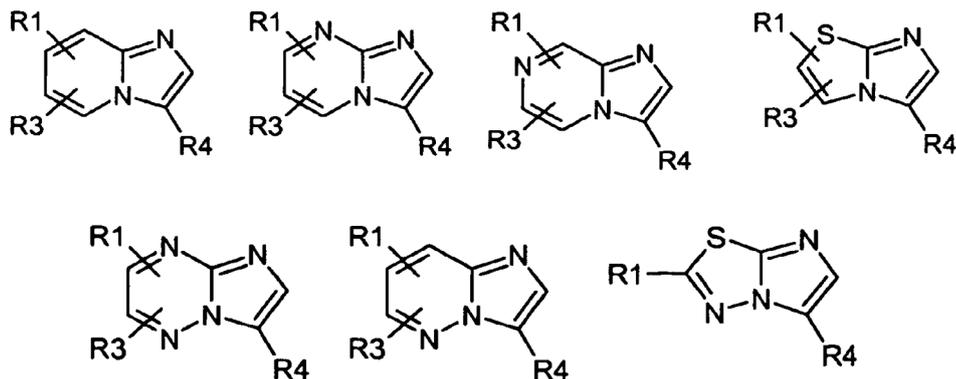
5

y las sales, así como también los estereoisómeros y las sales de los estereoisómeros de los mismos.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

10

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



15

en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, alcoxilo C1-4, -C(NH)NH₂ o -C(O)NH₂,

20

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

25

R6 es hidrógeno,

R7 es -W-Y,

30

W es 1,2,4-triazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o pirazolileno,

Y es piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo,

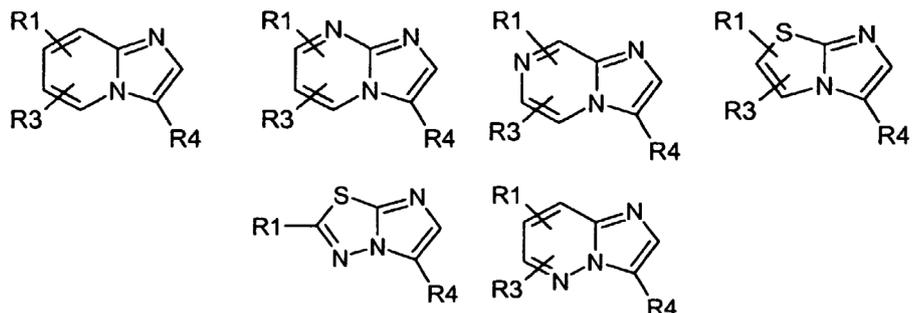
35

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

40

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

R1 es hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, metoxilo, -C(NH)NH₂ o -C(O)NH₂,

5 R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo no sustituido,

R6 es hidrógeno,

10 R7 es -W-Y,

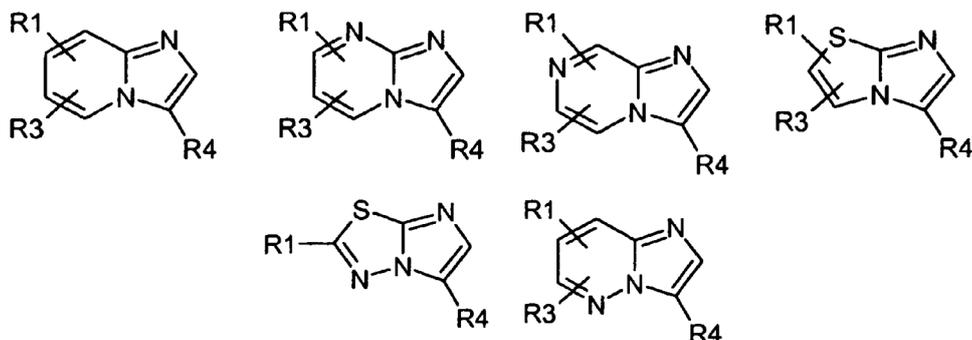
W es 1,2,4-triazolileno,

15 Y es piridin-2-ilo,

y las sales, así como también los estereoisómeros y las sales de los estereoisómeros de los mismos.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

20 el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



25 en los que

R1 es hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, metoxilo, -C(NH)NH₂ o -C(O)NH₂,

30 R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo no sustituido,

R6 es hidrógeno,

35 R7 es -W-Y,

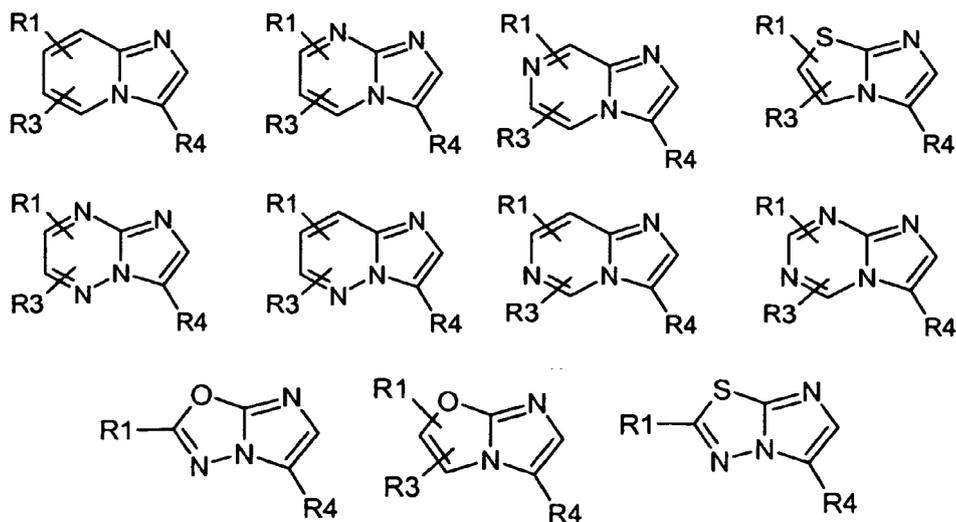
W es 1,2,4-triazolileno,

40 Y es piridin-2-ilo,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



5 en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquinilo C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂, -C(O)NH₂ o -C(O)OR₁₀

10

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

15 R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es hidrógeno o metilo,

20

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R8,

25

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

Y es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirdazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

30

R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

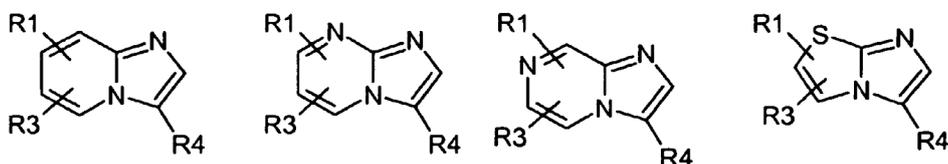
R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

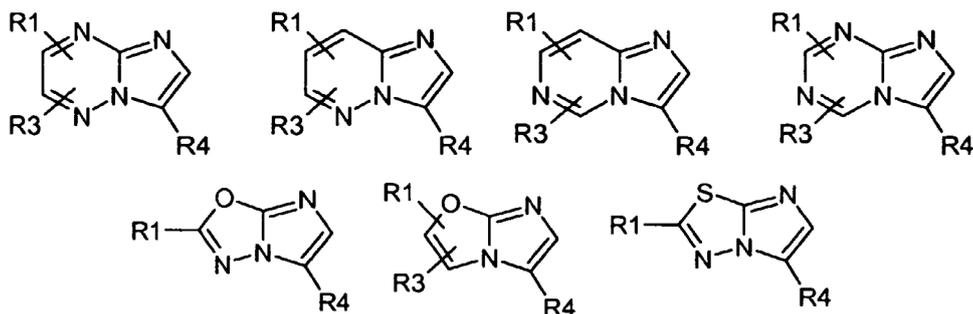
35 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

40

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de





en los que

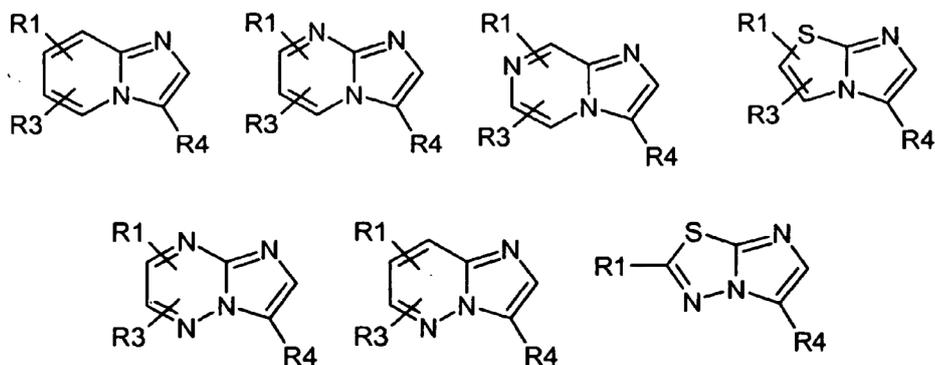
- 5
- R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂, -C(O)NH₂ o -C(O)OR₁₀
- 10 R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,
- R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,
- R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,
- 15 R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
- R6 es hidrógeno o metilo,
- 20 R7 es -W-Y,
- W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno,
- Y es fenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,
- 25 R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
- 30 R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

35

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



40

en los que

45

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, -SR2, amino, trifluorometilo, ciano, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

R2 es alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R6 es hidrógeno,

R7 es -W-Y,

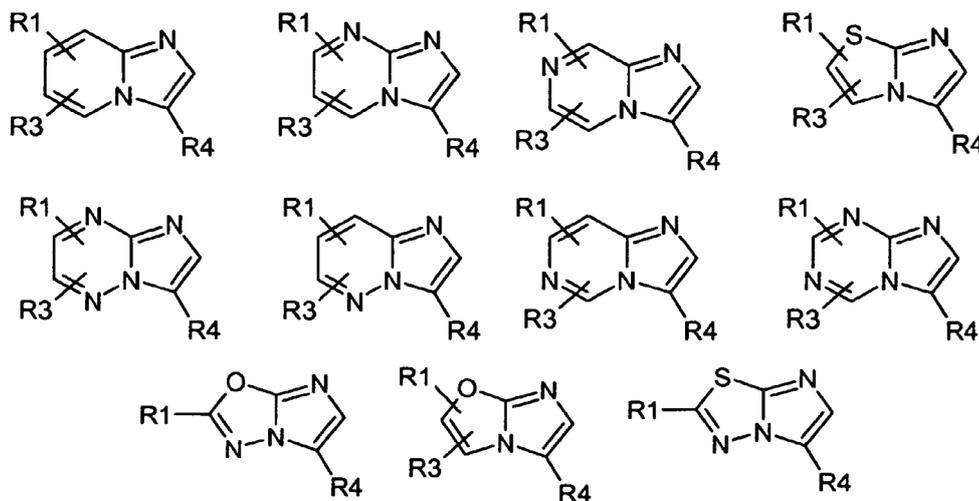
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno,

Y es fenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

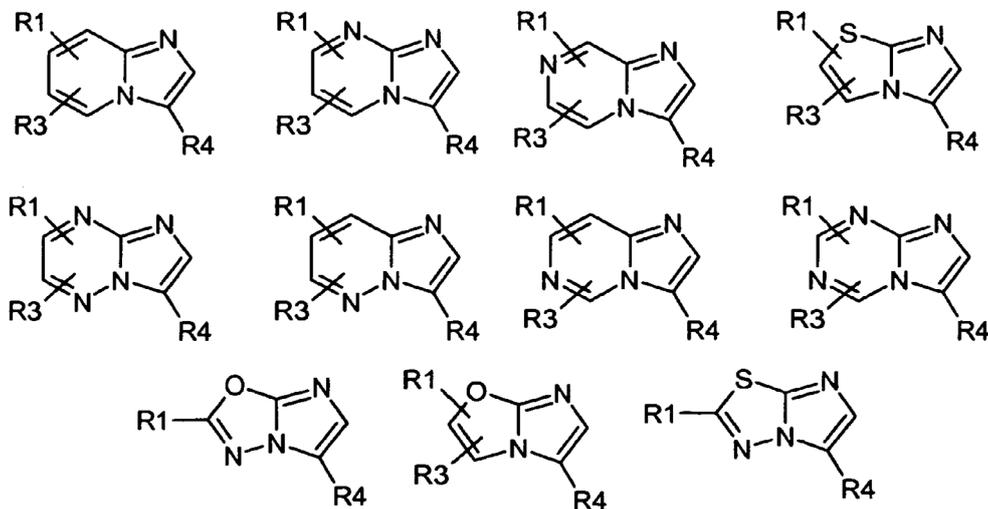
Y es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los que está sustituido opcionalmente con R9,

R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquinilo C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno,

Y es furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

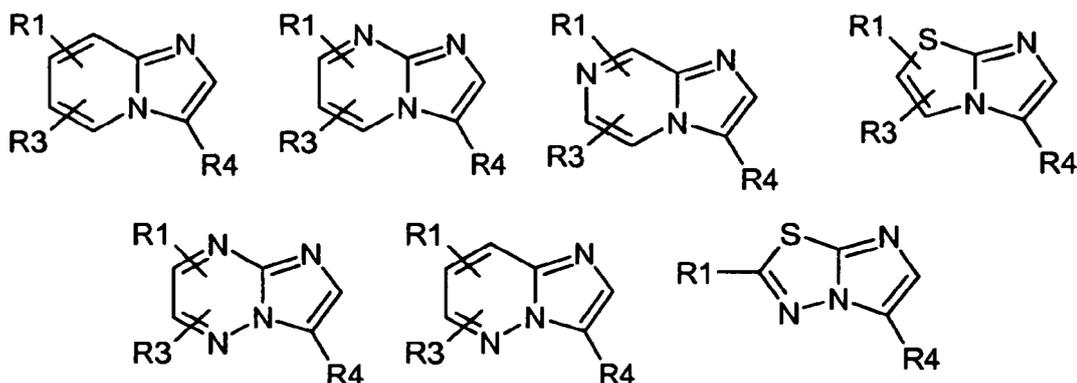
R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

5

En una realización preferida adicional del segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



10

en los que

15 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, -SR₂, amino, trifluorometilo, ciano, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH₂, -C(O)NH₂ o -C(O)OR₁₀

20 R2 es alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

25 R6 es hidrógeno,

R7 es -W-Y,

30 W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno,

Y es furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R₉,

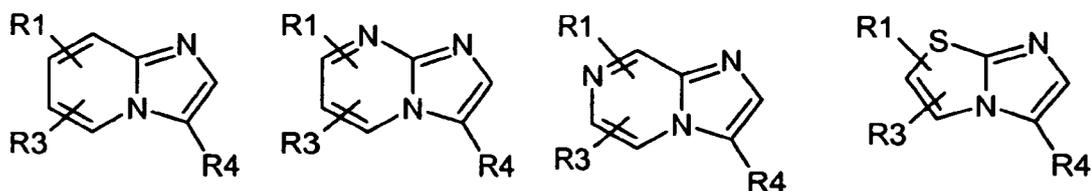
35 R₉ es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

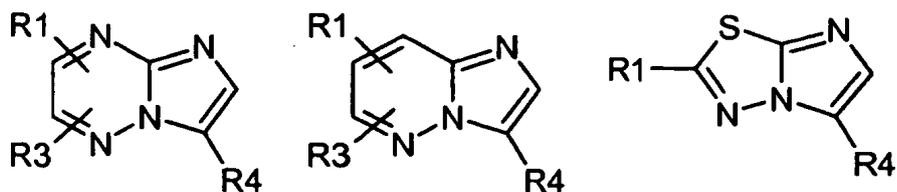
o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

40

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



45

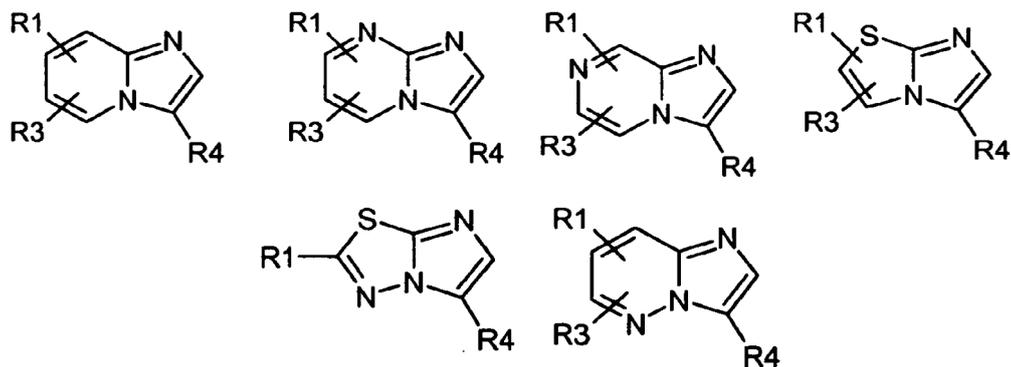


en los que

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, -SR2, amino, trifluorometilo, ciano, alcoxilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10,
- R2 es alquilo C1-4,
- 10 R3 es hidrógeno o halógeno,
- R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo o tiazolilo no sustituido,
- R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,
- 15 R6 es hidrógeno,
- R7 es -W-Y,
- 20 W es 1,2,4-triazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o pirazolileno,
- Y es piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,
- R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
- 25 R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



35

en los que

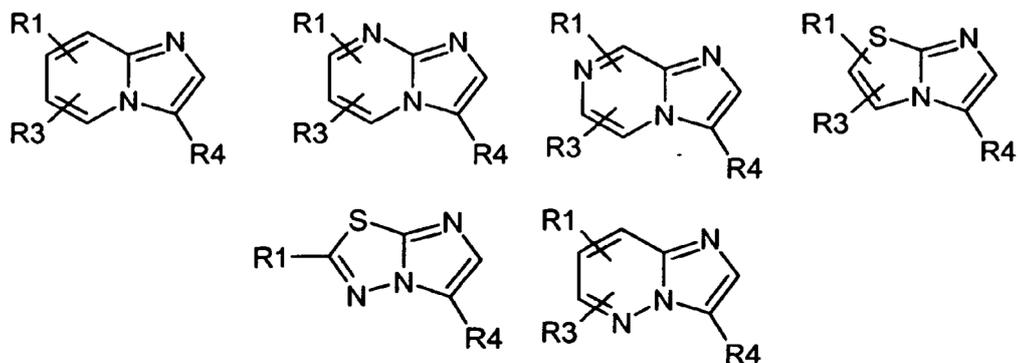
- 40 R1 es hidrógeno, metilo, halógeno, -SR2, trifluorometilo, ciano, metoxilo, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10,
- R2 es alquilo C1-4,
- R3 es hidrógeno o halógeno,
- 45 R4 es fenilo no sustituido,

- R6 es hidrógeno,
 R7 es -W-Y,
 5 W es 1,2,4-triazolileno,
 Y es piridin-2-ilo que está sustituido opcionalmente con R9,
 R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
 10 R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

20 el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de

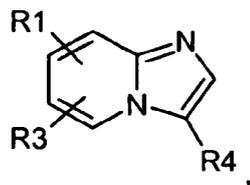


25 en los que

- R1 es hidrógeno, metilo, halógeno, -SR2, trifluorometilo, ciano, metoxilo, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10,
 R2 es alquilo C1-4,
 30 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo no sustituido,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno,
 40 Y es piridin-2-ilo,
 R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

45 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

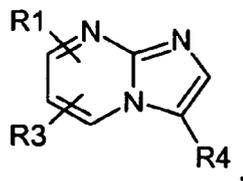
En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente,

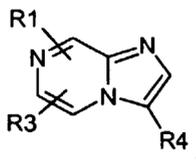
- 5 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 10 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



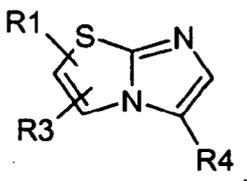
- 15 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 20 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



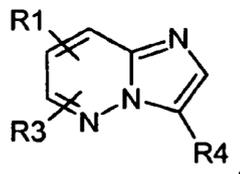
- 25 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 30 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



- 35 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.
- 40

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



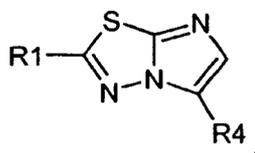
5

R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

10

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

15

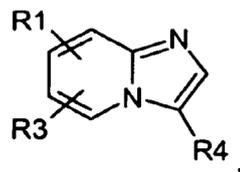


R6 es hidrógeno y R1, R2, R4, R5, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

20

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

25

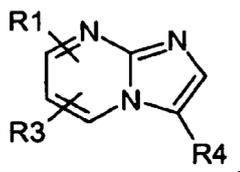


R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

30

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

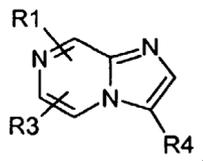
35



R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

40

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos



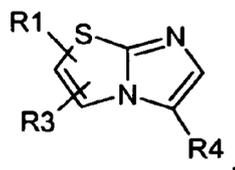
5

R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

10

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

15

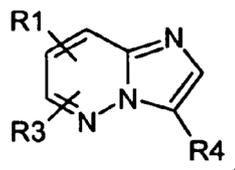


R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

20

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

25

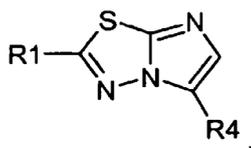


R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

30

En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman el siguiente sistema de anillos

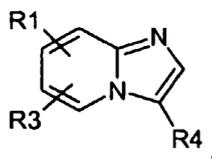
35



40

R6 es hidrógeno, R4 es fenilo y R1, R2, R7, R8, R9, W e Y son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

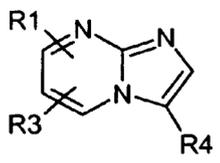
En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



5 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son como se describieron anteriormente,

10 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

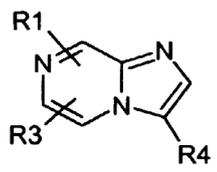
15 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



20 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son tal como se describieron anteriormente,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

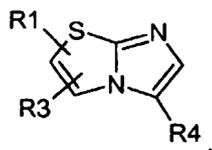
25 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



30 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son tal como se describieron anteriormente,

35 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

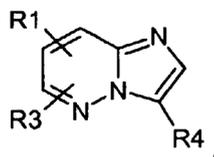
En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



40 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son tal como se describieron anteriormente,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

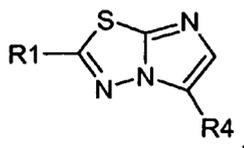
- 5 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



- 10 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son tal como se describieron anteriormente,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 15 En una realización preferida adicional del primer o segundo aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado es



- 20 R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, Y es piridin-2-ilo y R1 y R2 son tal como se describieron anteriormente, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

- 25 Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas de manera habitual en farmacia.

- 30 Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

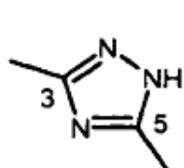
- 35 Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio opcionalmente derivado de NH₃ o aminas orgánicas que tienen de desde 1 hasta 16 átomos de C tales como por ejemplo etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetiloaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperindina y sales de guanidinio.

- 40 Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

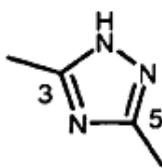
- Según el experto en la técnica, los compuestos de fórmula (I) según esta invención así como también sus sales pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen por tanto dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) según esta invención así como también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) según esta invención.

- 45 Los compuestos según la invención y sus sales pueden existir en la forma de tautómeros. En particular, aquellos compuestos de la invención que contienen un resto de pirazol, por ejemplo, pueden existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto de triazol, por

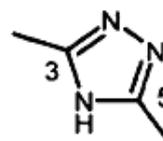
ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H:



Tautómero 1H



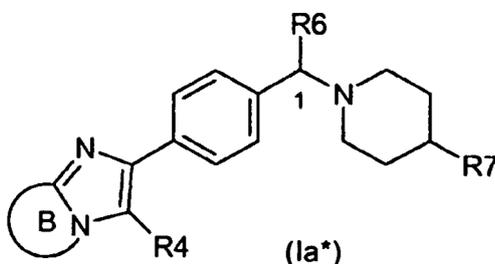
Tautómero 2H



Tautómero 4H

5 Los compuestos según la invención y las sales de los mismos incluyen estereoisómeros. Cada uno de los centros estereogénicos presentes en dichos estereoisómeros puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). Por consiguiente, los estereoisómeros (1S) y (1R) en el caso de un compuesto de fórmula (Ia*)

10



y las sales de los mismos son parte de la invención.

15 La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientemente de la razón, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del alcance de la invención.

20

Además, la invención cubre derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos). Dicho sistema biológico es por ejemplo un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo mediante procesos metabólicos.

25

Los productos intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 tal como se describe a continuación así como también su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 son un aspecto adicional de la presente invención.

30 Los compuestos según la invención pueden prepararse tal como sigue:

Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado, R4 y R7, tienen los significados mencionados anteriormente y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, pueden obtenerse mediante una reacción de aminación reductora de un compuesto correspondiente de fórmula (III), en la que R tiene el significado -C(O)R6, con un derivado de piperidina de fórmula (II), en la que R7 tiene los significados mencionados anteriormente. La aminación reductora puede llevarse a cabo según procedimientos convencionales, por ejemplo mediante el uso de NaBH(OAc)₃ o NaBH₃CN en un disolvente adecuado ejemplificado por dimetilformamida (DMF) o metanol o mezclas de metanol y DMF.

35

40 Los derivados de piperidina de fórmula (II), en la que R7 tiene los significados mencionados anteriormente, se conocen o pueden prepararse según procedimientos conocidos (pueden contener grupo(s) protector(es) en ciertos casos para proteger otras funcionalidades tales como pero sin limitarse a funciones NH).

45 El uso de los compuestos de fórmula (II) para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 es un aspecto de la presente invención.

5 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R tiene el significado -C(O)H, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R tiene el significado -C(O)O(alquilo C1-4), en un procedimiento de una o dos etapas. El grupo éster se reduce selectivamente al grupo aldehído mediante métodos conocidos por el experto, por ejemplo mediante el uso de DIBALH a baja temperatura, por ejemplo de -80 a -60°C en el procedimiento de una etapa. Alternativamente, el grupo éster se reduce al grupo alcohol (-CH₂OH) según procedimientos conocidos, por ejemplo mediante el uso de LiAlH₄ o NaBH₄, y entonces, el alcohol resultante se oxida selectivamente al grupo -C(O)H mediante métodos conocidos por el experto, por ejemplo con complejo SO₃-piridina o peryodinato de Dess-Martin, en el procedimiento de dos etapas.

10 Alternativamente a la secuencia de reacción descrita anteriormente, los compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado, R₄ y R₇, tienen los significados mencionados anteriormente y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un sulfoéster, con derivados de piperidina de fórmula (II), en la que R₇ tiene los significados mencionados anteriormente. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como por ejemplo DMF, a una temperatura de desde 60 hasta 100°C en presencia de una base, tal como por ejemplo trietilamina.

20 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante una reacción de halogenación. Tal reacción de halogenación puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de PBr₃ en diclorometano.

25 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante halogenación bencílica. La halogenación bencílica puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS).

30 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, por ejemplo, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -C(O)R₆, mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante reducción con NaBH₄ o LiAlH₄.

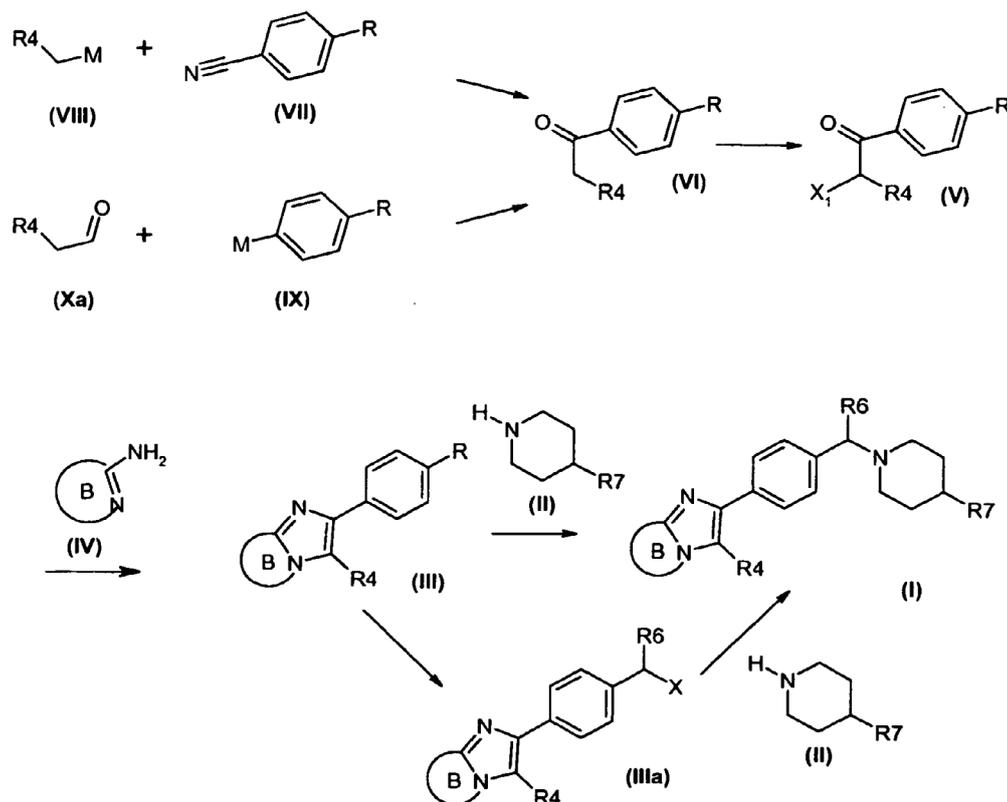
35 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(R₆)OH y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, a partir de de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -CH₂R₆, mediante oxidación bencílica, que puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de cantidades catalíticas o equimolares de SeO₂.

40 En una alternativa adicional, pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R es -CH(alquilo C1-4)OH a partir de compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R es -C(O)H mediante la adición de un reactivo orgánico de metal adecuado, tal como, pero sin limitarse a reactivos Grignard o de litio.

45 Si es necesario para las reacciones en el esquema de reacción 1, para la síntesis de compuestos de fórmula (III), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R₄ tienen los significados mencionados anteriormente y R es -C(O)R₆ o -CH(R₆)OH, estos grupos pueden protegerse en alguno o todos los precursores mediante grupos protectores adecuados conocidos por el experto en la técnica. Pueden desprotegerse compuestos de fórmula (III), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R₄ tienen los significados mencionados anteriormente y R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido, mediante eliminación conocida en la técnica de los grupos protectores para generar los correspondientes compuestos desprotegidos.

50 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, tal como se muestra en el esquema de reacción 1 mediante la ciclocondensación de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (V), en las que R₄ tienen los significados proporcionados anteriormente, R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4 y X₁ es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un halógeno o un sulfonato. Esta reacción puede llevarse a cabo por ejemplo en DMF a una temperatura de desde 80 hasta 140°C.

55 Esquema de reacción 1:



5 En el caso en el que el sustituyente del anillo B y el imidazol con el que está condensado, que se describió anteriormente como R1 o R3, sea un halógeno, preferiblemente Cl, Br o I, estos halógenos pueden transformarse en otras funcionalidades en esta o una fase posterior de la síntesis global. Esta transformación puede lograrse por ejemplo mediante la sustitución catalizada o no catalizada del halógeno mediante ciertos reactivos ejemplificados pero sin limitarse a ácidos borónicos, reactivos de estaño, reactivos de Grignard, sales de cianuro, alcoholes o aminas. Ciertos complejos de Cu o Pd son ejemplos de catalizadores, que pueden emplearse para estas transformaciones.

15 Tal como se muestra adicionalmente en el esquema de reacción 1, pueden obtenerse compuestos de fórmula (V), en la que R₄ tiene los significados proporcionados anteriormente, R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4 y X₁ es un grupo saliente apropiado, tal como por ejemplo un halógeno o un sulfonato, a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (VI) mediante procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo mediante reacción de alfa-halogenación de cetonas por ejemplo usando CuBr en disolventes adecuados tales como una mezcla de cloroformo y acetato de etilo. Esto puede conducir también a una escisión concomitante de ciertos grupos protectores, que son una parte de R, por ejemplo grupos de protección de acetales.

20 Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (VI), en la que R₄ tiene los significados proporcionados anteriormente y R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, por ejemplo partiendo de nitrilos de fórmula (VII), en la que R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante la adición de un reactivo orgánico de metal de fórmula (VIII), en la que R₄ tiene los significados descritos anteriormente.

30 Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de fórmula (VI), en la que R₄ tiene los significados descritos anteriormente y R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4, partiendo de compuestos de fórmula (Xa), en la que R₄ tiene los significados mencionados anteriormente, mediante la adición de un reactivo orgánico de metal de fórmula (IX), en la que R tiene los significados -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o alquilo C1-4. El reactivo orgánico de metal de fórmula (IX) puede ser un reactivo de Grignard o de litio; si es necesario a la adición del reactivo orgánico de metal le sigue una reacción de oxidación.

35 La reacción de oxidación puede llevarse a cabo mediante el uso de reactivos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo el complejo piridina-SO₃ o peryodinano de Dess-Martin.

Los compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (IX) y (Xa) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

5 Una ruta de síntesis alternativa para compuestos de fórmula (III) se describe en el esquema de reacción 2.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R4 tienen los significados mencionados anteriormente y R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XIII), en la que X3 tiene el significado de Cl, Br, I o -OS(O2)CF3. Esta reacción puede realizarse, por ejemplo, con acetato de paladio, trifenilfosfina y trietilamina en dioxano.

Los compuestos de fórmula (XIII) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

15 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (III), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R4 tienen los significados mencionados anteriormente y R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante la formación de enlaces C-C catalizada por metal de transición de un compuesto correspondiente de fórmula (XII), en la que X2 es Cl, Br o I, con un compuesto correspondiente de fórmula (XIV), en la que R4-A es R4-B(OH)2, R4-B(O-alquilo C1-4)2,



25 R4ZnCl, R4ZnBr, R4ZnI o (alquilo C1-4)3SnR4

y R4 tiene el significado mencionado anteriormente. Esta reacción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante el uso de tetrakis trifenilfosfina de paladio en disolvente adecuado ejemplificado por dioxano o mezclas de etanol en agua a una temperatura de desde 60 hasta 100°C.

30 Los compuestos de fórmula (XIV) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (XII), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado tienen el significado mencionado anteriormente y R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4 y X2 es Cl, Br o I, mediante una reacción de halogenación de un compuesto correspondiente de fórmula (XI) con, por ejemplo, N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS).

40 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (XI), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, mediante ciclocondensación de compuestos correspondientes de fórmula (IV) con un compuesto correspondiente de fórmula (XV), en la que X4 tiene el significado de un halógeno o tosilato. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en DMF a temperatura de desde 80 hasta 140°C.

45 Pueden prepararse compuestos de fórmula (XV), en la que R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4 y X4 es mesilato o tosilato, con un compuesto correspondiente de fórmula (XVII) mediante tratamiento con reactivos apropiados tales como, pero sin limitarse a, cloruros de sulfonilo.

Pueden prepararse compuestos de la fórmula (XV), en la que R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4 y X4 es halógeno, mediante una reacción de halogenación de un compuesto correspondiente de fórmula (XVI) con, por ejemplo, Br2 o NBS en el caso de que el halógeno sea Br.

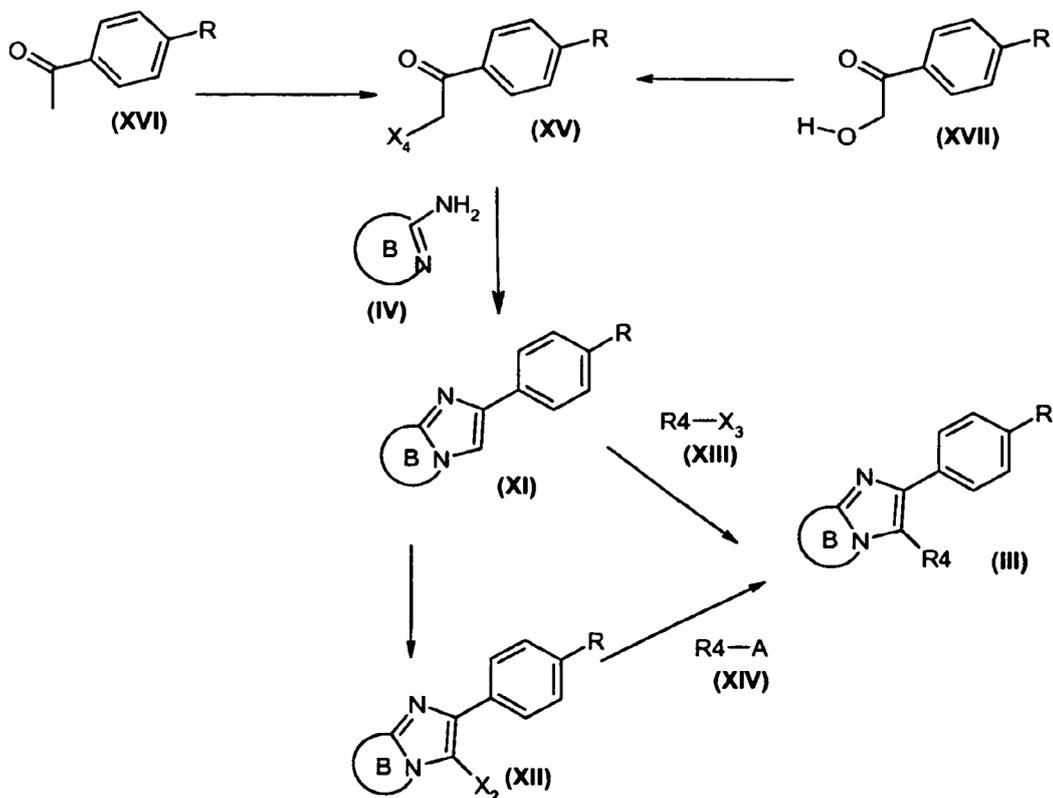
Los compuestos de fórmulas (XVI) o (XVII) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

55 Pueden transformarse compuestos de fórmula (III) en el esquema de reacción 2, en el que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado y R4 tienen el significado mencionado anteriormente y R es -C(O)O(alquilo C1-4), -C(O)R6, -CH(R6)OH o -CH2R6 y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, en compuestos de fórmula (I) o en compuestos de fórmula (IIIa) y luego en compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1.

60 Si es necesario para las reacciones en el esquema de reacción 2, para la síntesis de compuestos de fórmula (III), en la que el anillo B y el imidazol con el que esta condensado tienen el significado mencionado anteriormente y R es -C(O)R6 o -CH(R6)OH y R6 es hidrógeno o alquilo C1-4, estos grupos pueden protegerse en alguno o todos los precursores por medio de grupos protectores adecuados conocidos por el experto en la técnica. Pueden

desprotegerse compuestos de fórmula (III), en la que R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido, mediante eliminación conocida en la técnica de los grupos protectores para generar los correspondientes compuestos desprotegidos.

5 Esquema de reacción 2



10 Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los ejemplos.

15 Opcionalmente, pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en sus sales, u, opcionalmente, pueden convertirse sales de los compuestos de fórmula (I) en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

20 El experto en la técnica sabe que, si hay varios centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores con el fin de permitir que la reacción avance específicamente en el centro de reacción deseado. Se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

25 Los compuestos según la invención se aíslan y purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante eliminación por destilación del disolvente a vacío y recristalización del residuo obtenido en un disolvente apropiado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía en columna en un material de soporte apropiado.

30 Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un disolvente apropiado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al que se añade entonces el ácido o la base deseada. El ácido o la base puede emplearse en la preparación de sales, dependiendo de si se refiere a un ácido o una base mono o polibásica y dependiendo de qué sal se desea, en una razón cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma. Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas
35 pueden convertirse en los compuestos libres que, a su vez, pueden convertirse en sales. De esta manera, pueden

convertirse sales farmacéuticamente inaceptables, que puedan obtenerse, por ejemplo, como productos de procedimiento en la fabricación a escala industrial, en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

5 Pueden obtenerse diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y sales según la invención por ejemplo mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y mediante la separación de mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en síntesis.

10 Pueden separarse mezclas enantioméricas y diastereoméricas en los enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse por ejemplo formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden usarse ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico y 15 pueden usarse bases quirales para separar ácidos enantioméricos por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden usarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, 20 pueden separarse mezclas enantioméricas usando columnas separadoras quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Tal como apreciarán los expertos en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en el presente documento, sino que cubre todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del 25 alcance de la invención tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle. Pueden prepararse compuestos adicionales según la invención, de los que no se describe explícitamente la preparación, de una manera análoga.

30 Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención así como también una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer mediante los ejemplos específicos.

35 El término "según" dentro de la sección experimental se usa en el sentido de que el procedimiento al que se refiere va a usarse "de manera análoga a".

Ejemplos

40 Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos: p.f. significa punto de fusión, h hora(s), min. minutos, conc. concentrado, calc. calculado, enc. encontrado, FE fórmula elemental, EM espectrometría de masas, M ión molecular en espectrometría de masas, CCF: cromatografía en capa fina, HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución, ¹H-RMN espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H (los desplazamientos químicos se notifican como ppm frente a tetrametilsilano como patrón interno, las constantes de acoplamiento J se notifican en Hz), p/p peso en peso, TA temperatura ambiente (20-25°C), DCM diclorometano, THF tetrahidrofurano, DMSO dimetilsulfóxido, DBU 45 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, EtOAc acetato de etilo, DIBAL hidruro de diisobutilaluminio, DCM diclorometano, ACN acetonitrilo y otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la técnica.

Producto intermedio A: diclorhidrato de 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (procedimiento descrito en el documento US4011218 o W02005100344)

50 **Etapas-I: piridin-2-carbohidrazonamida**

Se agita una disolución de piridin-2-carbonitrilo, 20 g, (192 mM), hidrato de hidrazina (3 eq.) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye entonces la masa de reacción con agua, se extrae con acetato de 55 etilo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto deseado.

EM (M+1): 137,28

60 ¹H RMN (300MHZ, CDCl₃): δ8,53 (d, 1H, J=8 & 2,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J=7,8 & 2,1 Hz), 7,72 (t, 1H, J=8,2 & 2Hz), 7,29 (t, 1 H, J=8,4 & 2,1 Hz), 5,42 (sa, 2H), 4,60 (sa, 2H).

Etapas-II: 4-((2Z)-2-[amino(piridin-2-ilo)metiliden]hidrazinil)carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

65 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico, 37 g, (167 mM) en diclorometano (300 ml) se le añade carbonildiimidazol (1 eq.) en una pequeña parte a lo largo de un periodo de 30 min. Se añade entonces piridin-2-carbohidrazonamida a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora el

diclorometano y se agita entonces la masa de reacción en agua durante 30 min. Se filtra el precipitado sólido y seca para proporcionar el compuesto deseado.

EM (M+1): 348,07

5 ^1H RMN (300MHZ, CDCl_3): δ 10,75 (s, 1H), 8,56 (d, 1 H, $J=4,5\text{Hz}$), 8,10 (d, 1 H, $J=8,3\text{Hz}$), 7,75 (dt, 1H, $J=8,2$ & $1,3\text{Hz}$), 7,34 (dt, 1H, $J=7,9$ & $1,5\text{Hz}$), 4,18 (sa, 2H), 3,46 (s, 1H), 2,88 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

10 **Etapa-III: 4-[5-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se funde el 4-((2Z)-2-[amino(piridin-2-il)metiliden]hidrazinil)carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 45 g, (129 mM) obtenido en la etapa II a 220°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se enfría entonces la reacción hasta 150°C y se añade etanol hasta que el sólido se disuelve. Se evapora entonces el etanol para obtener el compuesto deseado.

15 EM (M+1): 330,5

20 ^1H RMN (300MHZ, DMSO): δ 9,11 (s, 1 H), 8,74 (dd, 1 H, $J=4,8$ & $1,3$ Hz), 8,17 (dt, 2H, $J=8,2$ & $2,1$ Hz), 7,66 (dt, 1H, $J=8,0$ & $1,3$ Hz), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 1 H), 3,06 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

25 **Etapa-IV: diclorhidrato de 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]piridina**

A una disolución de 4-[5-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 39 g, (111 mM) en metanol 50 se le añaden 100 ml de disolución de HCl en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra entonces el precipitado y se lava con acetonitrilo frío para obtener diclorhidrato de 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina como un sólido blanco.

30 ^1H RMN (300MHZ, DMSO): δ 9,11 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,74 (dd, 1 H, $J=4,8$ & $1,3$ Hz), 8,17 (dt, 2H, $J=8,2$ & $2,1$ Hz), 7,66 (dt, 1H, $J=8,0$ & $1,3$ Hz), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 1 H), 3,06 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H)

35 **Producto intermedio B: 4-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina**

Preparado según el producto intermedio A.

40 **Producto intermedio C: 2-metil-6-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina**

Preparado según el producto intermedio A.

45 **Producto intermedio D: 5-metil-2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina**

Preparado según el producto intermedio A.

50 **Producto intermedio E: 5-cloro-2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina**

Preparado según el producto intermedio A.

55 **Producto intermedio F: 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]pirimidina**

Preparado según el producto intermedio A.

60 **Producto intermedio G: 4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina**

Preparado según el producto intermedio A.

65 **Producto intermedio H: 4-[5-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina**

Preparado según el producto intermedio A.

Producto intermedio I: 4-[5-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

Preparado según el producto intermedio A.

Producto intermedio J: 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

65 **Etapa-I: 1H-pirrol-2-carbohidrazonamida**

Se agita una disolución de 1H-pirrol-2-carbonitrilo, 10 g, (108 mM) y metóxido de sodio (1 eq.) en etanol (20 ml) durante 10 min. Se añade entonces hidrato de hidracina (3 eq.) y se agita la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye entonces la masa de reacción con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto deseado.

5 Las etapas II, III, IV son similares al producto intermedio A.

Producto intermedio K: 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina

10 Preparado según el producto intermedio A.

Producto intermedio L: 2-[3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridina

El producto intermedio L se prepara según el producto intermedio A.

15 **Producto intermedio M: 4-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina**

El producto intermedio M se prepara según el producto intermedio J.

20 **Ejemplo 1: 3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Etapas 1: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol

25 Se calienta una mezcla de 2,4 g de virutas de Mg (0,1 moles) y 2 ml de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno (0,012 moles) en THF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno hasta que comienza la reacción. Posteriormente se añaden lentamente 14,71 ml de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno (0,088 moles) adicional disuelto en 30 ml de THF y se somete a reflujo la reacción durante 1 h para completar la formación del reactivo Grignard. Se añade una disolución de 11,70 ml de fenilacetaldéhidó (0,1 moles) en 100 ml de THF a 0°C y se somete a reflujo la reacción durante 2 h hasta completar la adición. Se somete la mezcla a tratamiento final vertiéndola en NH₄Cl acuoso saturado y extrayendo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se usa el producto oleoso de color marrón negruzco para la siguiente etapa sin purificación.

35 **Etapas 2: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona**

Se añaden 29,16 g del complejo de trióxido de azufre-piridina (0,183 moles) en porciones a una disolución de 33 g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol en diclorometano (540 ml), DMSO (140 ml) y trietilamina (25,5 ml) a 10°C. Se calienta lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se añade agua y se separa la fase orgánica, se lava con HCl 1 mol/l, 3 veces con una disolución de tiosulfato de sodio al 5% p/p y NaCl saturado. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan los disolventes. Se purifica el residuo en una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc). EM (M+1): 271

Señales de 1H RMN (300MHz, dDMSO) características: 8,1 ppm (d, 2H); 7,6 ppm (d, 2H); 5,4 ppm (s, 1H), 4,3 (s, 2H)

45 **Etapas 3: 4-[bromo(fenil)acetil]benzaldehído**

50 Se calienta a reflujo una disolución de 3,0 g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona (0,011 moles) en 60 ml de acetato de etilo y 60 ml de cloroformo. Se añaden 4,96 g de bromuro cúprico en polvo (0,022 moles) a lo largo de un periodo de 2 h en porciones pequeñas bajo atmósfera de nitrógeno. Se continúa el reflujo durante 1 h hasta que el color verde y el bromuro cúprico oscuro desaparezcan, entonces se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtra a través de celite. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo en gel de sílice.(n-hexano/EtOAc).

55 EM (M+ -Br): 223

Señales de 1H RMN (300MHz, dDMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 2H); 8,0 ppm (d, 2H); 7,2 ppm (s, 1H)

60 **Etapas 4: 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído**

Se agitan 4,6 g de 4-[bromo(fenil)acetil]benzaldehído y 1,64 g de pirimidin-2-amina en 140 ml de DMF a 90°C durante 4 h. Se evapora la DMF y se suspende el residuo en acetato de etilo durante la noche, se recoge mediante filtración.

65 EM (M+1): 300

Señales de ^1H RMN (400MHz, dDMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 7,0 ppm (1H)

Etapa 5: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se añaden 0,14 ml de trietilamina a una disolución de 156 mg de 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 10 ml de metanol. A esta disolución se le añade una disolución de 140 mg de 2-(5-piperidin-1,2,4-triazol-3-il)-piridina*2HCl (producto intermedio A preparado a partir de 4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y piridin-2-carbonitrilo según un procedimiento descrito en los documentos US4011218 o WO2005100344), seguido de 0,07 ml de ácido acético glacial y 198 mg de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se añaden tres porciones adicionales de 198 mg de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ después de 2, 4 y 20 horas. Se eliminan los disolventes mediante evaporación después de 24 h y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/ metanol).

EM (M+1): 513

Señales de ^1H RMN (400MHz, dDMSO) características: 8,6 ppm (1H); 7 ppm (1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 2: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 2 de una manera según el ejemplo 1 usando piridin-2-amina en la etapa 4.

EM (M+1): 512

Señales de ^1H RMN (400MHz, dDMSO) características: 8,7 ppm (1H); 6,9 ppm (1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 3: 7-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

Se prepara el ejemplo 3 de una manera según el ejemplo 1 usando 1,2,4-triazin-3-amina en la etapa 4.

EM (M+1): 514

Señales de ^1H RMN (400MHz, dDMSO) características: 8,0 ppm (1H); 7,9 ppm (1H); 3,5 ppm (s, 2H)

Ejemplo 4: 3-fenil-2-(4-([4-(3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se prepara este ejemplo de una manera similar al 1 usando 2-(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazina disponible comercialmente en la última etapa.

Datos analíticos

EM (M+1): 515

Señales de ^1H RMN (400Hz, dDMSO) características: 9,2 ppm (s, 1H); 7,1 ppm (dd, 1H); 3,5 ppm (s, 2H).

Ejemplo 5: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 2-aminonicotinonitrilo en la primera etapa.

EM (M+1): 537,23

^1H RMN (CD_3OD): δ 8,675(dd, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,073(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,945-7,87(m, 2H), 7,65(d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60-7,56(m, 2H), 7,49-7,46(m, 3H), 7,444-7,419 (m, 3H), 7,345 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,010 (t, 1H), 3,75(s, 2H), 3,16-3,12(m, 2H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,15-1,96(m, 3H).

Ejemplo 6: 6-bromo-3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina

Etapa 1: 4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído

Se disuelven 3,3 mmoles de (2-bromo-2-fenil-etanoil)-benzaldehído y 1,2 equivalentes de 5-bromo-piridin-2-ilamina en 10 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se añade agua. Entonces se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado.

EM (M+1): 377,27, 379,27.

5 ^1H RMN (CDCl₃): δ 9,950(s, 1H), 8,1 (dd, J = 1,8Hz, 0,9Hz, 1H), 7,86-7,76(m, 4H), 7,72(dd, J = 9,3Hz, 0,6Hz, 1H), 7,6-7,54(m, 5H), 7,5 (dd, J = 9,3Hz, 1,8Hz, 1H).

Etapas 2: [4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metanol

10 A la disolución agitada de 4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído (0,795 mM) en 15 ml de metanol se le añade NaBH₄ (1,5 eq) a 0°C y se deja agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la reacción y se extingue con agua. Se filtra el sólido precipitado y se seca para proporcionar el producto deseado.

EM (M+1): 379,27, 381,27.

15 ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 8,1 (dd, J = 1,8Hz, 0,6Hz, 1H), 7,7-7,525(m, 8H), 7,5(dd, J = 8,4Hz, 1,8Hz, 1H), 7,2 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,4 (s a, 1H), 4,5 (s, 2H).

Etapas 3: 6-bromo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina

20 A la disolución agitada de 0,52 mM de [4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metanol en 15 ml de diclorometano se le añade cloruro de metanosulfonilo (1,1 eq.) a 0°C seguido de trietilamina (1,5 eq). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se extingue la reacción con agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica y se concentra. Entonces se toma en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se disuelve el producto bruto en 5 ml de DMF. A esta disolución de 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1 eq.),
25 se le añade trietilamina (4 eq). Se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h. Se extingue la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se tritura el producto bruto obtenido con pentano para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 590,13, 592,07.

30 ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 14,2-14,0 (s a, 1H), 8,7(d, J = 4,2Hz 1H), 8,1-7,9 (m, 3H), 7,7-7,5 (m, 8H), 7,4(dd, J = 9,3Hz, 1,8Hz, 2H), 7,2 (d, J = 8,4Hz, 2H), 3,5(s, 2H), 2,8 (d, 2H)2,8-2,7(m, 1H), 2,1 (t, 2H), 2,0 (t, 2H), 1,8(t, 2H).

35 **Ejemplo 7: 6-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo [1,2,a]piridina**

Se prepara este compuesto según el ejemplo 6 usando 5-cloropiridin-2-amina en la etapa 1.

EM (M+1): 546,20, 548,20.

40 ^1H RMN (CDCl₃): δ 8,7(s, 1H), 8,2 (d, J = 7,5Hz, 1H), 8,0 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,8 (t, J = 7,5Hz, 1H), 7,6-7,5(m, 6H), 7,5 (dd, J = 7,8Hz, 2,1Hz, 2H), 7,2 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (dd, J = 9,3Hz, 1,8Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,1-1,9 (m, 6H)

45 **Ejemplo 8: 8-metil-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara este compuesto según el ejemplo 6 usando de 3-metilpiridin-2-amina en la etapa 1.

EM (M+1): 526,27.

50 ^1H RMN (CDCl₃): δ 8,7 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,2(d, J = 7,8Hz, 1H), 7,9-7,7(m, 2H), 2,2-1,9(m, 7H), 7,6(d, J = 8,1Hz, 1H), 7,5-7,5(m, 5H), 7,3(t, J = 5,7Hz, 1H), 7,2(d, J = 8,1Hz, 3H), 7,0(d, J = 6,9Hz, 1H), 6,7(t, J = 6,9Hz, 1H), 3,5(s, 2H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7(s, 3H)

55 **Ejemplo 9: 3-(4-fluorofenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Etapas 1: 4-[3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzaldehído

60 Se disuelven 0,46 g de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído (1,5 mM) (preparado tal como se describe por Sundberg *et al.*; J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988) en 5 ml de tolueno. A esta mezcla se le añade ácido 4-fluorofenilborónico (1,5 eq) seguido de tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0) al 10% en peso, K₂CO₃ (3 eq) y mezcla de etanol-agua (4 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 4-6 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se añaden 20 ml de agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener
65 el compuesto deseado.

EM (M+1): 317,33.

¹H RMN(DMSO-d₆): δ 9,9 (s, 1H), 8,0(d, J = 6,9Hz, 1H), 7,85(d, J = 6,6Hz, 2H), 7,8(d, J = 8,4Hz, 2H), 7,45(d, J = 9,3Hz, 1H), 7,6(m, 2H), 7,45(m, 2H), 7,35(m, 1H), 6,9(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H).

Etapa 2: 3-(4-fluorofenil)-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina

A una disolución de 0,1 g de 4-[3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzaldehído (0,31 mM) en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,5 eq) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 530,27.

¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,9(dt, J = 1,8Hz, 7,8Hz, 1H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,2-7,5(m, 8H), 6,9(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H), 3,9(s, 2H), 3,0(m, 1H), 2,7(t, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,0(m, 2H).

Ejemplo 10: 5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

Etapa1: 4-(fenilacetil)benzoato de metilo:

Se disuelven 33 g de 4-(1-hidroxi-2-feniletil)benzoato de metilo (preparado tal como se describe por Berk *et al.*; J. Org. Chem. 1988, 53, 5791) en 200 ml de diclorometano. Se enfría la disolución hasta 0-10°C. A esto se le añade DMSO (10 eq) y trietilamina (1,5 eq) seguido de adición de 1,5 eq. de complejo de trióxido de piridina-azufre. Se agita la reacción durante la noche a TA, se añaden 200 ml de agua. Entonces se añade acetato de etilo y se separa la fase orgánica, se seca y se concentra para obtener el compuesto bruto. Se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,15(d, J = 8,4Hz, 2H), 8,06(d, J = 8,4Hz, 2H), 7,40-7,19(m, 5H), 4,44(s, 2H), 3,87(s, 3H).

Etapa 2: 4-[bromo(fenil)acetil]benzoato de metilo:

Se disuelve 4-(fenilacetil)benzoato de metilo (3,8 g, 14,9 mM) en 300 ml de una mezcla de acetato de etilo/cloroformo. Se somete a reflujo la mezcla de reacción y se añade bromuro cúprico (2 eq.) en porciones a lo largo de un periodo de 2 h mientras se purga constantemente con nitrógeno. Se somete a reflujo adicional la mezcla de reacción durante 4 h. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,18(d, J = 8,1Hz, 2H), 8,05(d, J = 7,5Hz, 2H), 7,6-7,3(m, 5H), 7,21(s, 1H), 3,87(s, 3H).

Etapa 3: 4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)benzoato de metilo

Se agitan 0,7 g (2,1 mM) de 4-[bromo(fenil)acetil]benzoato de metilo y 2-aminotiazol (2,5 eq.) en 20 ml de DMF a 90°C durante 6 h. Se evapora la DMF y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna.

EM (M+1): 335,27.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,9 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,7(d, J = 4,5Hz, 1 H), 7,6(d, J = 8,7Hz, 2H), 7,4-7,6(m, 5H), 7,3(d, J = 4,5Hz, 1H), 3,8 (s, 3H).

Etapa 4: [4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]metanol:

Se disuelven 0,12 g (0,36 mM) de 4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)benzoato de metilo en 8 ml de THF seco. A esto se le añade hidruro de litio y aluminio (5 eq.) a 0°C. Se lleva la mezcla de reacción a TA y se agita durante 2 h. Entonces se extingue con una disolución sat. de sulfato de sodio y se filtra. Se evapora el filtrado y se extrae en acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 307,27.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,7(d, J = 4,5Hz, 1H), 7,5-7,4(m, 7H), 7,3(d, J = 4,5Hz, 1H), 7,2(d, J = 8,1Hz, 2H), 5,2(t, J = 5,7Hz, 1H), 4,5(d, J = 5,7Hz, 2H).

Etapas 5: 5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

A la disolución agitada de 0,12 g (0,39 mM) de [4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]metanol en 5 ml de diclorometano se le añade cloruro de metanosulfonilo (1,5 eq.) a 0°C seguido de trietilamina (2,5 eq.). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se extingue la reacción con agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica y se concentra. Entonces se toma en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se disuelve el producto bruto en 4 ml de DMF. A esto se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,2 eq.), NaHCO₃ (4 eq.). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 12 h y entonces se calienta a 80°C durante 3 h. Se extingue la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se convierte el producto bruto obtenido en su sal de HCl mediante la adición de HCl etéreo. Se lava el sólido obtenido con acetona/metanol para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 518,2.

¹H RMN (D₂O): δ 8,7(d, J = 5,7Hz, 1H), 8,5(t, J = 8,1Hz, 1H), 8,4(d, J = 7,8Hz, 1H), 8,0-7,9(m, 1H), 7,8(d, J = 4,5Hz, 1H), 4,3(s, 2H), 3,6(d a, J = 12Hz, 2H), 7,6-7,40(m, 10H), 3,4-3,2(m, 1H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,1-1,9(m, 2H), 2,3(d a, J = 12,6, 2H).

Ejemplo 11: 5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**Etapas 1: 4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzoato de metilo**

Se agitan 0,7 g (2,1 mM) de 4-[bromo(fenil)acetil]benzoato de metilo (preparado tal como se describe en el ejemplo 10) y 2-aminotiadiazol (2 eq.) en 15 ml de DMF a 90°C durante 6 h. Se evapora la DMF y se suspende el residuo en acetato de etilo durante la noche. Se recoge el producto deseado mediante filtración.

EM (M+1): 336,20.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,2(s, 1H), 7,91 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,7(d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,5-7,4(m, 5H), 3,8(s, 3H).

Etapas 2: [4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)fenil]metanol:

Se disuelve 4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzoato de metilo (0,25 g, 0,77 mM) en 25 ml de DCM. A esto se le añade DIBAL (5 eq.) a TA. Se agita la mezcla de reacción durante 20 min. Se diluye la mezcla de reacción con DCM y se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco.

EM (M+1): 308,20.

¹HRMN(CD₃OD): δ 9,02(s, 1H), 7,58-7,50(m, 4H), 7,43 -7,38(m, 3H), 7,32(d, 2H, J = 9Hz), 4,6(s, 2H).

Etapas 3: 5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol:

A la disolución agitada de 0,21 g (0,684 mM) de [4-(5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)fenil]metanol en 15 ml de diclorometano se le añade cloruro de metanosulfonilo (1,5 eq.) a 0°C seguido de trietilamina (2,0 eq.). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la reacción. Entonces se toma en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se disuelve el producto bruto en 10 ml de DMF. A esto se le añaden 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (2,5 eq.), trietilamina (3 eq.). Se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante 8 h. Se extingue la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cc para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 519,27.

¹HNMR(CDCl₃): δ 8,67(d, 1H, J = 4,2Hz), 8,5(s, 1H), 8,1 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,8(dt, 1H, J = 7,8, 8,1Hz), 7,66-7,62(m, 4H), 7,4-7,2(m, 6H), 3,59 (s, 2H), 3,0(d, 2H), 2,9(t, 1H), 2,1-1,9(m, 6H).

Ejemplo 12: 6-bromo-3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**Etapas 1: 4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído**

Se disuelven 0,15 g (0,5 mM) de 4-[bromo(fenil)acetil]benzaldehído y 2,0 equivalentes de 5-bromopirimidin-2-amina en 6 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción y se

añade agua. Entonces se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 378,27, 380,27.

5 ^1H RMN(DMSO- d_6): δ 10,0 (s, 1H), 8,7 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,6(d, 1H, J = 2,4Hz), 7,9(d, 2H, J = 8,7Hz), 7,8(d, 2H, J = 8,4Hz), 7,5-7,6 (m, 5H).

10 **Etapa 2: 6-bromo-3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il] metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

15 A una disolución de 0,044 g (0,116 mM) de 4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 3 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

20 EM (M+1): 591,27, 593,13.

25 ^1H RMN(CDCl₃): δ 8,63(d, 1H, J = 4,8Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,57(d, 1H, J = 2,4Hz), 8,1 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,9(t, 1H, J = 7,5Hz, 1,9 Hz), 7,59-7,61 (m, 5H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,4(t, 1H), 7,3(d, 2H, J = 8,4Hz), 3,7(s, 2H), 3,1(d, 2H), 2,9(t, 1H), 2,4(t, 2H), 2,1(d, 2H), 2,0(t, 2H).

25 **Ejemplo 13: 8-metoxi-3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

30 Se prepara el ejemplo 13 según el ejemplo 12.

EM (M+1): 542,20.

35 ^1H RMN(CD₃OD): δ 8,64(d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,06(d, 1H, J = 8,1Hz), 7,91 (dt, 1H, J = 7,8, 7,5Hz), 7,5-7,7 (m, 6H), 7,42-7,44 (m, 3H), 7,33(d, 2H, J = 8,1Hz), 6,82(t, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 7,5Hz), 4,06(s, 3H), 3,83(s, 2H), 3,1 (q, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,57(t, 2H), 2,12(d, 2H), 2,02(t, 2H).

40 **Ejemplo 14: 3-(3-fluorofenil)-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 14 según el ejemplo 9.

EM (M+1): 530,20.

45 ^1H RMN(DMSO- d_6): δ 8,7(s, 1H), 8,07(d, J = 6,9Hz, 1H), 8,0(d, J = 7,2Hz, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,6(m, 2H), 7,5(d, J = 8,1Hz, 2H), 7,4-7,2(m, 7H), 6,9(t, 1H), 3,5(s, 2H), 2,9(d, 2H), 2,6(m, 1H), 2,1(t, 2H), 1,9(d, 2H), 1,8(t, 2H).

50 **Ejemplo 15: 3-(4-metoxifenil)-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 15 según el ejemplo 9 usando ácido 4-metoxifenilborónico en la etapa 1.

EM (M+1): 542,27.

55 ^1H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,9(dt, J = 1,8Hz, 7,8Hz, 1H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,2-7,5(m, 8H), 6,9(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,9(s, 3H), 3(m, 1H), 2,7(t, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,0(m, 2H).

60 **Ejemplo 16: 3-piridin-4-il-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Etapa1: 4-(3-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído

65 Se disuelven 0,2 g (0,9 mM) de 4-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilbenzaldehído (preparado tal como se describe por Sundberg *et al.*; J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988) en 5 ml de dioxano. A esto se le añade CsCO₃ (1,1 eq.), acetato de paladio (8% en moles), trifetilfosfina (16% en moles), trietilamina (2 eq.) y 4-bromo-piridina (1,4 eq.). Se calienta la mezcla de reacción (microondas) durante 45 min. a 100°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se diluye con DCM. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 300,33.

¹H RMN(DMSO-d₆): δ 10 (s, 1H), 8,8(d, J = 4,2Hz, 2H), 8,3(d, J= 6,9Hz, 1H), 7,9(d, J = 8,4Hz, 2H), 7,7(d, J=8,1Hz, 2H), 7,6(d, J=5,7 Hz, 2H), 7,73(s, 1H), 7,4(m, 1H), 7(dt, J= 6,9Hz, 1,2Hz, 1H).

Etapa 2: 3-piridin-4-il-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina

A una disolución de 0,05 g (0,16 mM) de 4-(3-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 513,33.

¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (d, J = 1,5Hz, 2H), 8,65 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,1(d, J = 6,9Hz, 1H), 8,1 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,8Hz, J = 7,8Hz, 1H), 7,9(s, 1H), 7,7(d, J = 9Hz, 1H), 7,3-7,7(m, 8H), 7,0(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H), 3,9(s, 2H), 3(m, 1H), 2,7(t, 2H), 2,1 (m, 4H), 2(m, 2H).

Ejemplo 17: 2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(2-tienil)imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 17 según el ejemplo 9 usando ácido 2-tienilborónico en la etapa.

EM (M+1): 518,20.

¹H RMN(CD₃OD): δ 8,65 (d, J = 4,2Hz, 1H), 8,1 (t, J = 6,9Hz, 2H), 7,9(m, 1H), 7,8(dd J = 2,1Hz, 4,5Hz, 1H), 7,7(d, J = 8,1Hz, 2H), 7,6(d, J = 9,3Hz, 1H), 7,4(m, 4H), 7,3(m, 2H), 7(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H), 3,9(s, 2H), 3(m, 1H), 2,7(t, 2H), 2,1 (m, 4H), 2(m, 2H).

Ejemplo 18: 3-(4-fluorofenil)-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Etapa1: 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]etanona

A la disolución agitada de cloruro de metil magnesio en éter se le añade 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzocitrilo (15 g, 85,6 mM, 0,2 eq.) en éter seco a lo largo de un periodo de 15 min. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se extingue lentamente con una disolución sat. de cloruro de amonio. Se añade éter y se seca la fase orgánica separada y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,622(s, 3H), 4,165-4,04(m, 4H), 5,875(s, 1H), 7,588(d, J = 8,1Hz, 2H), 7,987(d, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa 2: 4-(bromoacetil)benzaldehído

Se disuelven 5,5 g (28,6 mM) de 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]etanona en una mezcla de acetona y agua (200 ml). Se añade una cantidad catalítica de ácido 4-metilbencenosulfónico y se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h. Se evapora el disolvente orgánico y se extrae el producto bruto en acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra para obtener el producto bruto, que se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo (100 ml). Se somete a reflujo la mezcla de reacción. A esto se le añade bromuro cúprico (2 eq.) en porciones mientras se purga en gas de N₂. Se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 8 h. Entonces se filtra, se concentra y se purifica el producto bruto mediante cc para obtener el compuesto deseado.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,12(s, 1H), 8,18(d, J = 8,1Hz, 2H), 8,06(d, J = 6,6Hz, 2H), 5,09(s, 2H).

Etapa 3: 4-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilbenzaldehído.

Se disuelve 4-(bromoacetil)benzaldehído en acetona. A esto se le añade pirimidin-2-amina (1 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se separa el sólido precipitado mediante filtración y se seca para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco.

EM (M+1): 224,13.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10 (s, 1H), 9(dd, J = 6,6Hz, 1,5Hz, 1H), 8,57(dd, J = 2,1Hz, 4,2Hz, 1H), 8,5(s, 1H), 8,3(d, J = 8,4Hz, 2H), 8,0(d, J = 8,4Hz, 2H), 7,1 (dd, J = 6,6Hz, 3,9Hz, 1H).

Etapa 4: 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído:

5 Se prepara este compuesto 13 según el procedimiento notificado por Sundberg *et al.* (J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988).

Etapa 5: 4-[3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzaldehído

10 Se disuelven 0,225 g (0,74 mM) de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 5 ml de tolueno. A esta mezcla se le añade ácido 4-fluorofenilborónico (1,5 eq) seguido de tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0) al 10% en peso, K₂CO₃ (3 eq.) y una mezcla de etanol y agua (4 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 4-6 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se añaden 20 ml de agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado.

EM (M+1): 318,33.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,07(s, 1H), 8,89(dd, J = 2,1Hz, 6,9Hz, 1H), 8,68(dd, J = 1,1Hz, 4,2Hz, 1H), 8,36(d, J = 8,1Hz, 2H), 8,08(d, J = 8,4Hz, 2H), 7,26(dd, J = 4,2Hz, 6,9Hz, 1H).

Etapa 6: 3-(4-fluorofenil)-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

25 A una disolución de 0,23 g (0,72 mM) de 4-[3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzaldehído en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 531,27.

35 ¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (m, 2H), 8,5(d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9(dt, J = 1,8Hz, 7,8Hz, 1H), 7,7-7,6(m, 3H), 7,2-7,5(m, 8H), 6,9(dt, J = 6,9Hz, 1,2Hz, 1H), 3,9(s, 2H), 3(m, 1H), 2,7(t, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,0(m, 2H).

Ejemplo 19: 7-metil-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

40 Se prepara este ejemplo según el compuesto 12 usando 4-metilpirimidin-2-amina en la etapa 1.

EM (M+1): 527,13.

45 ¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (s, 1H), 8,35(d, J = 6,9Hz, 1H), 8,1 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,6-7,5(m, 6H), 7,5-7,4(m, 3H), 7,3(d, J = 7,8Hz, 2H), 6,9(d, J = 6,9Hz, 1H), 3,7(s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9(m, 1H), 2,6(s, 3H), 2,3(m, 2H), 2,1-1,9(m, 4H).

Ejemplo 20: 3-(4-metoxifenil)-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

50 Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 18 usando ácido 4-metoxifenilborónico en la etapa 5.

EM (M+1): 543,27.

55 ¹H RMN(CD₃OD): δ 8,65 (d, J = 4,2Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 2,1Hz, 4,2Hz, 1H), 8,4(dd, J = 1,9Hz, 6,9Hz, 1H), 8,05(d, J = 7,8Hz, 1H), 7,92(t, 1H), 7,73(d, J = 8,1Hz, 2H).

Ejemplo 21: 6-cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

60 Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 5-cloropirimidin-2-amina en la etapa 1.

EM (M+1): 547,20, 549,20.

65

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,65(d, J = 3,6Hz, 1H), 8,60(d, J = 2,4Hz, 1H), 8,54(d, J = 2,4Hz, 1H), 8,06(d, J = 7,8Hz 1H), 7,97-7,89(m, 1H), 7,70 (d, J = 8,4Hz, 2H)7,65-7,57(m, 3H), 7,55-7,42(m, 5H), 4,20(s, 2H), 3,46(d a, J = 10,2Hz, 2H), 3,4-3,35(m, 1H), 3,1-2,95(m, 2H), 2,28(d a, 2H), 2,2-2,0(m, 2H).

5 **Ejemplo 22: 6-fluoro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 5-fluoropiridin-2-amina en la primera etapa.

10 EM (M+1): 530,27.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,65(d a, J = 4,2Hz, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,96-7,88(m, 1H), 7,71-7,55(m, 5H), 7,49-7,40(m, 5H), 7,40-7,32(m, 1H), 7,24-7,12(m, 1H)4,08(s, 2H), 3,44-3,32(m, 2H), 3,15-3,05(m, 1H), 3,00-2,8(m, 2H), 2,30-2,19(m, 2H), 2,19-2,00(m, 2H).

15 **Ejemplo 23: 6-yodo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 5-yodopirimidin-2-amina en la primera etapa.

20 EM (M+1): 639,13.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,67 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,5Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,8,7,5Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 5H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (d, J = 8,1Hz, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,96 (t, 2H).

25 **Ejemplo 24: 7-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

30 Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 4-metoxi-2-amina en la primera etapa.

EM (M+1): 543,13.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,64 (d, J = 4,5Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 2,1,7,8Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,54 (d, J = 7,2Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,44 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 2,0 (t, 2H).

35 **Ejemplo 25: 8-bromo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

40 Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 3-bromopiridin-2-amina en la primera etapa.

EM (M+1): 590,07, 592,07.

45 ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,64(d, J = 4,5Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,6Hz, 2H), 7,92 (dt, J = 1,Hz, 7,8Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 6H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,81 (t, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 2,06 (t, 2H).

50 **Ejemplo 26: 8-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 3-cloropirazin-2-amina en la primera etapa.

EM (M+1): 547,20, 549,20.

55 ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,64 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 1,8, 7,8Hz, 1H), 7,68 (t, 3H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (t, 2H), 2,16 (d, 2H), 2,01 (t, 2H).

60 **Ejemplo 27: 8-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 3-metoxipirazin-2-amina en la primera etapa.

65 EM (M+1): 543,07.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,26 (d, J = 3,9Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,65 (d, J = 4,8Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 5H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,1Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,0 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,28 (t, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,90(d, 2H).

5 **Ejemplo 28: 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina en la primera etapa.

10 EM (M+1): 581,13.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,73(d, J = 7,2Hz, 1H), 8,65(d a, J = 3,6Hz, 1H), 8,12-8,05(m, 1H), 7,97-7,89(m, 2H), 7,73-7,53 (m, 5H), 7,49-7,38(m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H)3,86(s, 2H), 3,2-2,9(m, 3H), 2,7-2,5(m, 2H), 2,2-1,95(m, 4H).

15 **Ejemplo 29: 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 2-aminoisonicotinonitrilo en la primera etapa.

20 EM (M+1): 537,23

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,675(d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,177 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,019(d, J = 7,2 Hz, 1H)7,858 (t, J = 7,2Hz, 1H)7,664(d, J = 8,1Hz, 2H)7,608-7,457 (m, 5H)7,36 (d, 8,1Hz, 2 H)7,285 (m, 3H), 6,907 (dd, J = 7,2 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,714 (s, 2H), 3,185-2,155 (m, 9H).

(2E)-But-2-enodioato de 3-fenil-2-[4-[[4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

30 A 3,0 g de 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo (preparado tal como se describe en el ejemplo 29) en 50 ml de acetona se le añade una disolución de 0,714 g de ácido fumárico. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 3 d. Se recoge el compuesto deseado mediante filtración y se seca.

35 Señales de 1H RMN (dDMSO,300MHz) características: 8,66 (d, 1H); 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (d, 1H),7,93 (t, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,6 (2H)

Ejemplo 30: 3-fenil-2-(4-[[4-(3-piridin-2-il-pirazol-5-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

40 Se prepara este ejemplo de una manera similar al 1 usando 2-(5-piperidin-4-ilpirazol-3-il)piridina en la última etapa que se preparó tal como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 12; 3; 2002; 383 - 386.

Datos analíticos

45 EM (M+1): 510

Señales de 1H RMN (400Hz, dDMSO) características: 8,4 ppm (d, 1H); 7,1 ppm (dd, 1H);

50 **Ejemplo 31: 6-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-b]piridazina.**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 12 usando 6-cloropiridazin-3-amina en la primera etapa.

EM (M+1): 547,13.

55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, 1H), 8,278 (d, J = 9,6Hz, 1H), 8,014 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 7H), 7,41 (d, J = 9,3Hz, 3H), 7,3(d, J = 7,5Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,86-2,73 (m, 3H), 2,07 (s, 2H)1,97-1,76 (m, 5H).

60 **Ejemplo 32: 6-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-b]piridazina.**

A una suspensión del ejemplo 31 (0,2 g, 0,366 mM) en 15 ml de metanol se le añade NaOCH₃ (10 eq.) y se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 6 h. Se concentra la mezcla de reacción y se extingue con agua. Se filtra y se seca el sólido resultante para obtener el compuesto deseado.

65

EM (M+1): 543,13.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,65(d, J = 4,2Hz, 1H), 8,1 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,94-7,9 (m, 2H), 7,6-7,5(m, 4H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,32(d, J = 8,1Hz, 2H), 6,9 (d, J = 9,6Hz, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6(s, 2H), 3,04-3,0 (m, 2H)2,88-2,87 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,07-1,88(m, 4H).

Ejemplo 33: 3-fenil-2-4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboximidamida.

10 A una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (10 eq) en 5 ml de DMSO anhidro, se le añade, KtBuO (10 eq.) a 5°C en porciones. A esto se le añade el ejemplo 5 (0,15 g, 0,28 mM). Se agita la reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con agua y se filtra el ppt resultante para obtener 170 mg de hidroxiamidina bruta. Se disuelve esto en 3 ml de ácido acético y se añade anhídrido acético (0,1 ml). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se concentra la mezcla de reacción y se tritura con éter para obtener hidroxiamidina acetilada. Se disuelve este producto bruto en metanol y a esto se le añade Pd/C al 10%, y se agita la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Tras el tratamiento final, se purifica el producto bruto mediante HPLC prep. para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 554,2.

20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,75(d, J = 3,3Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37(d, J = 6,9Hz, 1H), 8,22(d, J = 6,6Hz, 1H), 8,076(d, J = 7,8Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,71-7,50 (m, 5H), 7,44(t, 1H), 7,35(d, J = 7,8Hz, 2H), 7,14(t, 1H)4,87(s, 2H), 3,24-3,23(d, 2H), 3,13-3,1 (d, 2H), 2,9(m, 1H), 2,13-1,96(m, 2H).

25 **Ejemplo 34: 2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-3-(3-tienil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo según el ejemplo 18 usando ácido 3-tienilborónico en la etapa 5.

EM (M+1): 519,13.

30 ¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,5 (dd, J = 1,8, 6,9Hz, 1H), 8,1 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,2 (dd, J = 1,5, 5,1Hz, 1H), 7 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2,5 (m,2H), 2,2 (m,2H), 2 (m,2H).

35 **Ejemplo 35: 2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-3-(2-tienil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo según el ejemplo 18 usando ácido 2-tienilborónico en la etapa 5.

EM (M+1): 519,13.

40 ¹H RMN(CD₃OD): δ 8,7 (dd, J = 4,2, 2,1Hz, 2H), 8,5 (dd, J = 1,8, 6,6Hz, 1H), 8,1 (d, J = 8,1, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,5 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 2H).

45 **Ejemplo 36: 3-piridin-4-il-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 18 (primeras 3 etapas). Se realizan las 2 etapas finales de una manera según las etapas 1 y 2 del ejemplo 16.

EM (M+1): 514,2.

55 ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,8-8,6 (m, 5H), 8,1 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,2 (m, 2H).

Ejemplo 37: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina

60 A una disolución del ejemplo 26 (0,1 g, 0,18 mM) en 10 ml de metanol se le añade 40 mg de Pd/C (10%). Se agita la mezcla de reacción a TA bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción a través de celite y se concentra. Entonces se purifica mediante cromatografía en columna y se lava con agua para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 513,20.

¹H RMN (CD₃OD): δ 9,05 (d, J = 1,5Hz, 1H), 8,64 (d, J = 3,9Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 4,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,94-7,87(m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,52-7,46(m, 3H), 7,38(d, J = 8,1Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,19(d, 2H), 2,98(m, 1H), 2,51 (t, 2H), 2,21-1,92(m, 4H).

5 **Ejemplo 38: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida.**

Se disuelve el ejemplo 29 (0,1 g, 0,018 mM) en 3 ml de H₂SO₄ conc. Se agita durante la noche y se extingue con agua y se basicifica con una disolución de NaOH al 20% p/p. Se filtra el sólido precipitado y se seca. Se purifica entonces mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 555,13.

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,64(d, J=4,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,08(d, J=7,8 Hz, 1H)7,94 (dd, J=7,8Hz, 1.Hz, 2H)7,64-7,54(m, 5H)7,50-7,42 (m, 3H)7,38-7,36 (m, 3 H)7,33 (s, 2H), 3,30 (s a, 2H), 3,18(d, 2H), 2,95(m, 1H), 2,40(m, 2H), 2,15-1,93(m, 4H)

20 **Ejemplo 39: 2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-3-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo de una manera según el ejemplo 18 excepto la etapa 5 en la que se realiza el acoplamiento de Stille que utiliza 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol en lugar del acoplamiento de Suzuki. La etapa 6 es según el ejemplo 18.

25 **Etapas 5: 4-[3-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzaldehído**

Se disuelve 0,5 g (1,65 mM) de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 15 ml de 1,4-dioxano. A esta disolución se le añade tetrakis-trifenilfosfina-paladio (200 mg) al 40%. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 10 min. y se añade 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (681 mg, 1,81 mM). Se calienta la reacción (baño de aceite o microondas) a la misma temp durante 5 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se añade 50 ml de agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

EM (M+1): 307,20.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,16 (s, 1H), 9,72 (dd, J = 1,8, 6,9 Hz, 1H), 8,7 (dd, J = 1,8, 4,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H).

40 **Etapas 6: 2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-3-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

EM (M+1): 520,13

45 ¹H RMN (CD₃OD): δ 9,93 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,2, 2,1Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,2, 1H), 8,092 (d, J = 8,1, 1H), 7,98 (d, J = 3,3Hz, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,71 (d, J = 8,1, 2H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,3, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,26 (dd, J = 4,5, 7,2 Hz, 1H)3,92 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H).

50 **Ejemplo 40: 3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamida.**

Se prepara este ejemplo a partir del ejemplo 5 de una manera según el ejemplo 38.

EM (M+1): 555,13.

55 ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,63 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,01 (t, 1H)3,56 (s, 2H)3,05-2,98 (d a, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,070-1,950 (m, 3H), 1,950-1,911 (m, 2H).

60 **Ejemplo 41: 3-(2-fluorofenil)-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara este ejemplo según el ejemplo 9 usando ácido 2-fluorofenilborónico en la etapa 1.

EM (M+1): 531,13.

65

¹H RMN(CD₃OD): δ 8,64 (dd, J = 4,2, 1,2 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,06 (t, 2H), 1,9 (d, 2H), 1,8 (d, 2H)

5 **Ejemplo 42: 6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-5-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol**

Etapas 1: 4-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-benzaldehído

10 Se agitan 0,7 g (2,1 mM) de 4-(2-bromo-acetil)-benzaldehído y 2-aminotiazol (2 eq.) en 15 ml DMF a 90°C durante 6 h. Se evapora el DMF y se suspende el residuo en acetato de etilo durante la noche. Se recoge el producto deseado mediante filtración.

EM (M+1): 229,13

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): d 10,0 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

Etapas 2: 4-(5-Bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-benzaldehído

20 Se disuelve 4-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-benzaldehído (3,8 g, 14,9 mM) en 30 ml de ácido acético. Se añade una disolución de bromo (1,1 eq) en ácido acético (15 ml) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se recoge el sólido obtenido mediante filtración y se disuelve nuevamente en agua (100 ml) y se neutraliza la disolución con amoníaco acuoso. Se recoge el sólido obtenido mediante filtración y se seca.

EM (M+1): 307,13, 309,1

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): d 10,03 (s, 1H), 8,2 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

Etapas 3: (5-Tiazol-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-benzaldehído

35 Se disuelven 0,09 g (0,37 mM) de 4-(5-bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-benzaldehído en 5 ml de 1,4 dioxano y se añaden 0,5 eq de Pd(PPh₃)₄ seguido de la adición de 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (1,1 eq) y se calienta la mezcla de reacción para someter a reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con 10 ml de cloruro de metileno y 15 ml de agua. Se lava la fase orgánica separada con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Se usa la mezcla de reacción bruta en la siguiente etapa.

40 EM (M+1): 312,1

Etapas 4: 6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-5-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

45 A una disolución de 0,1 g (0,31 mM) de 4-(5-tiazol-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-benzaldehído en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 2-(5-piperidin-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina*2HCl (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

50 Masa (M+1): 525,13

55 ¹H RMN(CD₃OD): d 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,92 (t, J = 9,3, 9,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,4 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,5 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 2,00 (d, 2H).

60 **Ejemplo 43: 5-(1,3-oxazol-2-il)-6-(4-([4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol**

Se prepara este ejemplo según el ejemplo 42 usando 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol en la etapa 3.

EM (M+1): 509,13.

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,07(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,81 (d, 2H, J = 8,1Hz), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,1 (d, 2H), 2,0 (d, 2H).

5 **Ejemplo 44: 6,8-Difluoro-3-fenil-2-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 44 según el ejemplo 12.

10 EM (M+1): 548,20

1H RMN(300 MHz, CD₃OD): δ 8,64 (dd, J = 4,2, 1,2 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 6,9, 2,1Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,06 (t, 2H), 1,9 (d, 2H), 1,8 (d, 2H)

15 **Ejemplo 45: 2-metil-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

Se prepara el ejemplo 45 según el ejemplo 12.

20 EM (M+1): 533,13

1H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,67(d, J=3Hz, 1H), 8,17(d, J=6Hz, 1H), 7,9-7,2(m, 12H), 3,6(s, 2H), 3,1-2,8(m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,4-1,9(m, 6H).

25 **Ejemplo 46: 2-metil-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol**

Se prepara el ejemplo 46 según el ejemplo 12.

30 EM (M+1): 532,13

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,651 (d, 1H), 8,089 (d, J=7,8,Hz 1H), 7,954 (t, J = 1,5 Hz 1H), 7,523-7,456 (m, 7H), 7,377-7,217 (m, 4H), 3,760 (s, 2H), 3,082 (d, J=7,8Hz, 2H), 2,981-2,943 (m, 1H), 2,457 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)2,243-2,125 (m, 4H).

35 **Ejemplo 47: 2-(metilsulfanil)-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

40 Se prepara el ejemplo 47 según el ejemplo 12.

EM (M+1): 565,07

45 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,672 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,163 (d, J =7,8Hz,1H), 7,828 (t, J = 1,2 Hz 1H), 7,637-7,561 (m, 4H), 7,448-7,338 (m, 4H), 7,288 (d,J=8,4Hz, 2H), 3,552 (s, 2H), 3,012 (d, J =11,1Hz,2H), 2,873 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,195-1,970 (m, 6H).

50 **Ejemplo 48: 5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

Se prepara el ejemplo 48 según el ejemplo 12

EM (M+1): 587,05

55 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,683 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,177 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,852 (t, J = 1,5 Hz 1H), 7,643 (s, 2H), 7,616 (s, 2H), 7,511-7,439 (m, 3H), 7,402-7,32 (m, 3H), 3,637(s, 2H),3,065 (d, J =11,1Hz, 1H), 2,928 (s a, 1H), 2,243-2,067 (m, 6H).

60 **Ejemplo 49: (2Z)-but-2-enodioato de 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo**

65 A 3,0 g de 3-fenil-2-(4-{4-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo (preparado tal como se describe en el ejemplo 29) en 50 ml de acetona se le añade una disolución de 0,714 g de ácido malónico en 10 ml de acetona gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 18 h. Se recoge el compuesto deseado mediante filtración y se seca.

Señales de ¹H RMN (dDMSO,300MHz) características: 8,68 (d, 1H); 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H),7,90 (t, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,63 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,0 (2H)

Ejemplo 50: 7-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 50 según el ejemplo 12.

EM (M+1): 526,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,65(s a, 1H), 8,02 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,9 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,46-7,60 (m, 7H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (d, J= 8,1Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,9 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71-2,07 (m, 6H)

Ejemplo 51: 2-etil-5-fenil-6-{{4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 51 según el ejemplo 12.

EM (M+1): 547,07

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,9-7,25 (m, 12H), 3,56 (s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,3-1,9 (m, 6H), 1,43 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,9 (m, 2H)

Ejemplo 52: '6-bromo-3-fenil-2-(4-{{4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 52 según el ejemplo 12.

EM (M+1): 417,07

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,7(s, 1H), 8,0-8,2(m, 4H), 7,8(m, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,2-7,4(m, 5H), 3,9(s, 2H), 3 - 3,3 (m, 3H), 2-2,6(m, 6H).

Ejemplo 53: '6-metil-3-fenil-2-(4-{{4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-b]piridazina

Se prepara el ejemplo 53 según el ejemplo 12

EM (M+1): 527,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,6 (m, 1H), 8,1 (m,1H), 7,8-7,9(m,2H), 7,7(d, 2H), 7,6(d,2H), 7,3-7,5(m,6H), 6,9(d, 1H), 3,9(s, 2H), 3,0-3,3 (m,3H), 2,5(s,3H), 2,0-2,3(m,6H).

Ejemplo 54: '7-cloro-3-fenil-2-(4-{{4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 54 según el ejemplo 12

EM (M+1): 546,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,7 (d, J=4,5Hz, 1H), 8,1 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,5-7,6(m, 3H), 7,3-7,5(m, 5H), 6,7(d, 1H), 3,9(s, 2H), 3,0-3,3(m, 3H), 2,1-2,8(m, 6H)

Ejemplo 55: '3-fenil-2-(4-{{4-(5-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina.

A una disolución de 0,094 g (0,314 mM) de 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 3 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 4-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina 2HCl (1,5 eq) (producto intermedio B) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1):513,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,576 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 6,6,1,5 Hz 1H), 7,98 (d, J = 6Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,1Hz 2H), 7,54 (d,J=6,3Hz, 3H), 7,457-7,431 (m, 2H), 7,265-7,216 (m,2H),6,880-6,843 (m,1H)3,57 (s, 2H), 2,97 (d, J = 10,8Hz, 3H)2,182-2,094 (m, 2H),1,992-1,910 (m,4H).

5 **Ejemplo 56: '5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol**

Se prepara el ejemplo 56 según el ejemplo 55

EM (M+1): 518,0

10 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,63(d, J=6Hz, 2H), 7,88(d, J=4,5Hz, 2H), 7,70(d, J=4,5Hz, 1H), 7,55-7,15(m, 11H), 3,46(s, 2H), 3,0-2,7(m, 3H), 2,2-1,7(m, 6H).

15 **Ejemplo 57: '3-fenil-2-(4-([4-(3-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo**

Se prepara el ejemplo 57 según el ejemplo 55

EM (M+1): 537,13

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,69(dd, J=4,5 Hz, 1,2 Hz, 2H), 8,123 (s, 1H), 8,011 (dd, J=7,2 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=4,5 Hz, 1,5Hz, 2H), 7,63(d, J=8,1 Hz, 2H), 7,60-7,52(m, 2H), 7,46-7,4 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 2H)6,90 (dd, J=6,9Hz, 1,5Hz, 1H), 3,60(m, 3H), 2,44-1,91 (m, 7H)

25 **Ejemplo 58: '3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 58 según el ejemplo 55

EM (M+1): 512,07

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,7 (d, 2H), 8(m, 3H), 7,7(d, 1H), de 7,4 a 7,6 (m, 7H), de 7,1 a 7,3(m, 3H), 6,8(t, 1H), 3,6(s,2H), de 2,7 a 2,9(m,3H), de 1,7 a 2,2(m,6H).

35 **Ejemplo 59: '3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo**

Se prepara el ejemplo 59 según el ejemplo 55

EM (M+1):537,13

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,7 (d, 2H), 8,2(d, 1H), 8(d, 1H), 7,2-7,7 (m, 10H), 6,8(t, 1H), 3,5(s,2H), 2,8-3,1 (m,3H), 1,8-2,3(m,6H).

45 **Ejemplo 60: '5-fenil-6-(4-([4-(5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

Se prepara el ejemplo 60 según el ejemplo 55

EM (M+1): 519,0

50 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,65 (d, J=4,5Hz, 2H), 7,87 (d, J=4,5Hz, 2H), 7,6-7,3 (m, 7H), 7,26 (d, J=8,1Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,15-1,7 (m, 6H)

55 **Ejemplo 61: 2-[4-([4-(5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2,a]piridin-7-carbonitrilo**

A una disolución de 0,150 g (0,464 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo en 3 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 2-metil-4-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (producto intermedio C) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 551,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,15(s, 1 H), 7,9(m, 2H), 7,7(m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,45(m, 2H), 7,3(d, J=8,1 Hz, 2H), 7,2 (d, J=7,5Hz, 1 H), 6,9(d, 1 H), 3,6(s, 2H), 3(d, 2H), 2,9(m, 1H), 2,5(s, 3H), de 2 a 2,6(m, 6H).

5 **Ejemplo 62: 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo**

Se prepara el ejemplo 62 según el ejemplo 61

10 EM (M+1): 551,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,15(d, J=7,2Hz, 1H), 7,9(d, J=7,8Hz, 1H), 7,7(m, 4H), 7,55 (m, 3H), 7,45(m, 2H), 7,3(d, J=8,1Hz, 2H), 7,2(d, J=7,5Hz, 1H), 6,8(t, 1H), 3,7(s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9(m, 1H), 2,6(s, 3H), de 2 a 2,6(m, 6H).

15 **Ejemplo 63: 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara el ejemplo 63 según el ejemplo 61

20 EM (M+1): 527,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,237 (dd, J = 6,6,1,8 Hz, 1H), 7,938 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,751-7,668 (m, 3H), 7,598-7,525 (m, 3H), 7,47-7,439 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,193 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,835-6,799 (m, 1H), 3,665 (s, 2H), 3,088-2,938 (m, 3H), 2,583 (s, 3H), 2,351 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,121-2,025 (m, 4H).

25 **Ejemplo 64: 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 64 según el ejemplo 61

30 EM (M+1): 526,1

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8 (m, 2H), 7, de 6 a 7,8(m, 4H), de 7,4 a 7,6(m, 5H), de 7,1 a 7,4 (m, 4H), 6,7(t, 1H), 3,6(s, 2H), de 2,8 a 3,1 (m, 3H), 2,5(s, 3H), de 1,8 a 2,4(m, 6H).

35 **Ejemplo 65: '8-metoxi-2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazina**

Se prepara el ejemplo 65 según el ejemplo 61

40 EM (M+1): 557,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8 (d, J=7,8Hz, 1 H), 7,65-7,75(m, 3H), 7,49-7,57 (m, 4H), 7,4-7,48(m, 2H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,2(d, J=7,8Hz, 1H), 4,2(s, 2H), 3,7(s, 2H), 2,8-3,2(m, 3H), 2,6(s, 3H), 2-2,3(m, 4H).

45 **Ejemplo 66: '6-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol**

Se prepara el ejemplo 66 según el ejemplo 61

50 EM (M+1): 532,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 7,94(d, J=7,5Hz, 1H), 7,75-7,15(m, 13H), 6,81 (d, J=4,2Hz, 1H), 3,52(s, 2H), 3,05-2,75 (m, 3H), 2,58(s, 3H), 2,2-1,8(m, 6H).

55 **Ejemplo 67: '6-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

Se prepara el ejemplo 67 según el ejemplo 61

60 EM (M+1): 533,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 4H), 7,5-7,15 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,4-1,9 (m, 6H).

65

Ejemplo 68: '7-metoxi-2-[4-((4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il)metil)fenil]-3-fenilimidazo [1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 68 según el ejemplo 61

EM (M+1): 557,3

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8 (m, 2H), de 7,65 a 7,75(m,3H), de 7,4 a 7,6(m, 5H), de 7,1 a 7,3(m,3H), 6,4(d, 1H), 4,1 (s,3H), 3,6 (s, 2H), de 2,8 a 3,1 (m,3H), 2,5(s, 3H), de 1,9 a 2,4(m,6H).

Ejemplo 69: 6-metil-2-[4-((4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il)metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazina (467395)

Se prepara el ejemplo 69 según el ejemplo 61

EM (M+1): 541,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ de 7,85 a 7,95 (m, 2H), de 7,55 a 7,75(m,5H), de 7,4 a 7,5(m,3H), de 7,3 a 7,4(m, 2H), 7,2(d,1H), 6,9 (d, 1H), 3,7(s, 2H), de 2,9 a 3,1 (m,3H), 2,6(s,3H), 2,5(s,3H), de 2 a 2,3(m,6H).

Ejemplo 70: '2-[4-((4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil) fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

A una disolución de 0,110 g (0,367 mM) de 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 3 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 5-metil-2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (producto intermedio D) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 527,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,57-8,55 (q, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,23 (dd, J=6,9,1,8Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,64-7,59(m, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,30 (d, J =8,4Hz 2H), 6,83-6,79(q,1H). 3,63 (s,2H), 3,06 (d, 2H), 2,91 (s a,1H), 2,39 (s, 3H), 2,72 (s a, 1H), 2,10-1,87 (m, 4H).

Ejemplo 71: '2-[4-((4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il) metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 71 según el ejemplo 70

EM (M+1): 551,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (d, J=6,9Hz, 1H), 8 (d, J=8,1Hz, 1H), de 7,6 a 7,7(m, 4H), de 7,5 a 7,6(m, 3H), de 7,4 a 7,5(m, 2H), 7,3(m, 2H), 6,8(d, 1H), 3,6(s, 2H), de 2,8 a 3,1(m, 3H), 2,4(s, 3H), de 1,9 a 2,2(m, 6H)

Ejemplo 72: '2-[4-((4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il) metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 72 según el ejemplo 70

EM (M+1): 551,27

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50(s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (dd, J=7,2Hz, 0,9Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,1Hz,1H), 7,75 (s a, 1H), 7,67-7,53 (m, 7H), 7,28 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,17 (dd, J=7,2Hz, 1.Hz, 1H)3,47- (s, 2H), 2,87-2,72(m, 3H), 2,11-1,74 (m, 6H)

Ejemplo 73: '6-[4-((4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il)metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol

Se prepara el ejemplo 73 según el ejemplo 70

EM (M+1): 532,07

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,47 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,65-7,2(m, 12H), 6,81 (d, J=4,5Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,3-1,9 (m, 6H)

5 **Ejemplo 74:** '6-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 74 según el ejemplo 70

10 EM (M+1): 533,07 1

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,68-7,25 (m, 11H), 3,57 (s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,3-1,9 (m, 6H)

15 **Ejemplo 75:** '2-[4-({4-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

A una disolución de 0,230 g (0,712 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 5-cloro-2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (producto intermedio E) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

20 EM (M+1): 571,2

30 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,61 (s a, 1H), 8,11 (t, 2H), 7,78-7,58 (m, 2H), 7,71-7,7.43 (m, 6H), 7,28-7,17(m, 4 H), 6,85 (t, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,55 (s,2H),2,97,(3H),2,21-1,7(m,5H).

Ejemplo 76: '2-[4-({4-[5-(5-cloropiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il} metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

35 Se prepara el ejemplo 76 según el ejemplo 75

EM (M+1): 547,07

40 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,612 (s a, 1H), 8,55 (q, 1H), 8,24 (dd, J = 2,1Hz, 6,9Hz,1H), 8,10 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,75 (dd, J=2,1,8,4Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Hz,2H), 7,58-7,52 (m,3H), 7,48-7,431 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2 H),6,82 (q, 1H), 3,52 (s, 2H),2,98-2,86(m,3H),2,157-1,95 (m,6H).

Ejemplo 77: 3-fenil-2-[4-({4-[5-(pirimidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

45 A una disolución de 0,130 g (0,582 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo en 4 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]pirimidina (producto intermedio F) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

50 EM (M+1): 538,2

55 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ 8,15(s, 1H),7,9(m, 2H), 7,7(m, 3H), 7,55 (m, 3H),7,45(m,2H), 7,3(d, J=8,1Hz, 2H), 7,2(d, J=7,5Hz, 1H),6,9(d, 1H), 3,6(s,2H), 3(d,2H), 2,9(m,1H), 2,5(s, 3H), 2-2,6(m,6H).

60 **Ejemplo 78:** 3-fenil-2-[4-({4-[5-(pirimidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 78 según el ejemplo 77

65 EM (M+1): 538,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,92(d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 9H), 7,29 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,15-7,18 (dd, J= 1,5 Hz, 6,9 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,85 (s a, 2H), 1,755-2,101 (m, 5H)

5 **Ejemplo 79:** '3-fenil-2-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Se prepara el ejemplo 79 según el ejemplo 77

EM (M+1): 514,13

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,88 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 8,564 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 7,5,1,8 Hz 1H), 7,70 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,611-7,516 (m, 3H), 7,467-7,435 (m, 2H), 7,326 (m,1H), 7,282-7,255 (m, 2H), 6,835-6,799 (m,1H), 3,604 (s, 2H), 3,01 (d, J = 11,1Hz, 3H)2,356-2,063 (m, 6H).

15 **Ejemplo 80:** '3-fenil-2-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il) piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 80 según el ejemplo 77

20 EM (M+1): 513,13 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ 9,0 (s, 2H), 8(d,1H), 7,4-7,7(m, 9H), 7,1 a 7,3(m, 3H), 6,9(t, 1H), 3,5(s,2H), 2,6-3,2(m, 3H), 1,7-2,3(m,6H).

Ejemplo 81: '5-fenil-6-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

25 Se prepara el ejemplo 81 según el ejemplo 77

EM (M+1): 519,07

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, J=4,2Hz, 2H), 7,7(d, J=4,5Hz, 1H), 7,6-7,18(m, 12H), 3,46(s, 2H), 2,88-2,63 (m, 3H), 2,22-1,74(m, 6H).

Ejemplo 82: '5-fenil-6-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il) piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

35 Se prepara el ejemplo 82 según el ejemplo 77

EM (M+1): 520,13

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,90 (d, J=4,8Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,65-7,25 (m, 11H), 3,58 (s, 2H), 3,1-2,9 (m, 3H), 2,25-1,95 (m, 6H)

Ejemplo 83: '6-metil-3-fenil-2-(4-([4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina

45 Se prepara el ejemplo 83 según el ejemplo 77

EM (M+1):528,2

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 9,0 (s, 1H), 7,9(d, 1H), 7,7(d, 2H), de 7,3 a 7,6(m, 8H), 6,9(d, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,1-3,4(m, 3H), 2,8(m, 3H), 2,5(s, 1H), 2,2-2,4(m, 3H).

Ejemplo 84: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

55 A una disolución de 0,340 g (1,137 mM) de 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)benzaldehído en 7 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (producto intermedio G) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 60 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 519,07

65

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,567(s, 1H), 8,26 (d, J= 6Hz 1H), 7,92 (d, J = 3 Hz 1H), 7,67 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,549-7,364 (m, 6H), 7,227 (s, 2H), 6,852-6,816(m,1H), 3,585 (s, 2H), 2,99 (d, 3H)2,211-1,971 (m, 6H).

Ejemplo 85: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 85 según el ejemplo 84

EM (M+1): 518,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 7,9 - 8,1 (m, 2H), 7,7(d,1H), 7,4-7,7(m, 8H), 7,1 - 7,3(m, 3H), 6,8(t, 1H), 3,6(s,2H), 2,7-3,1 (m,3H), 1,8-2,3(m,6H).

Ejemplo 86: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 86 según el ejemplo 84

EM (M+1): 543,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ 8,2 (d, 1H), 8(s,1H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,4-7,6(m, 6H),7,2-7,4(m, 2H), 6,8(t, 1H), 3,6(s,2H), 2,8-3,1 (m,3H), 1,9-2,3(m,6H).

Ejemplo 87: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

Se prepara el ejemplo 87 según el ejemplo 84

EM (M+1): 524,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ7,95 (d, J=3,3Hz, 1H), 7,6-7,2 (m, 12H), 6,84 (d, J=4,8Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,3-1,9 (m, 6H).

Ejemplo 88: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 88 según el ejemplo 84

EM (M+1): 525,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,55 (s, 1H), 7,94 (d, J=3Hz, 1H), 7,65-7,25 (m, 11H), 3,58(s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,3-1,8 (m, 6H)

Ejemplo 89: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 89 según el ejemplo 84

EM (M+1): 543,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,101 (s 1H), 8,023 (dd J=7,2 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,966 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,611-7,559 (m, 3H), 7,479-7,448 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,908(dd, J=7,2Hz, J=1,8 Hz, 1H)3,615 (s, 2H), 3,053-2,915(m, 4H), 2,24-1,993 (m, 7H)

Ejemplo 90: '2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il)metil]fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

A una disolución de 0,180 g (0,557 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 4-[5-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (producto intermedio H) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 60 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 526,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,2 (d, 1H), 7,6-7,7(m,3H), 7,5-7,6(m, 3H), 7,5(m,1H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,2-7,3(m, 2H), 7 (d, 1H), 6,8(t, 1H), 6,5(q, 1H), 3,6(s,2H), 2,8-3,1(m,3H), 1,8-2,3(m,6H).

5

Ejemplo 91: '2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 91 según el ejemplo 90

10 EM (M+1): 501,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8 (d, 1H), 7,7(d,1H), 7,4-7,7(m, 9H), 7,2-7,3(m,3H), 7 (d, 1H), 6,8(t, 1H), 6,5(q, 1H), 3,6 (s,2H), 2,8-3 (m,3H), 1,8-2,2(m,6H).

15 **Ejemplo 92:** '2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il]metil)fenil]-6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazina

Se prepara el ejemplo 92 según el ejemplo 90

20 EM (M+1): 516,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ7,9 (d, 1H), 7,6(m,4H), de 7,4 a 7,5(m,4H), de 7,2 a 7,3(m, 2H), de 6,9 a 7(m,2H), 6,5(q, 1H), 3,6(s, 2H), de 2,8 a 3,1 (m,3H), 2,5(s,3H), de 1,9 a 2,2(m,6H).

25 **Ejemplo 93:** '6-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol

Se prepara el ejemplo 93 según el ejemplo 90

EM (M+1): 507,07

30

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,55 (s, 1H), 7,65-7,2 (m, 12H), 6,98 (d, J=3,3Hz, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,3-1,8 (m, 6H)

35 **Ejemplo 94:** '6-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il] metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 94 según el ejemplo 90

EM (M+1): 508,07

40

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ7,6-7,15(m, 11H), 6,97(d, J=3Hz, 1H), 6,82(d, J=4,5Hz, 1H), 6,55-6,45(m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,0-2,8(m, 3H), 2,2-1,8(m, 6H).

45 **Ejemplo 95:** '2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

Se prepara el ejemplo 95 según el ejemplo 90

EM (M+1): 502,2

50 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,57-8,55 (m, 1H), 8,25 (dd, J=6,6,1,8Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz 2H), 7,56-7,43 (m, 6H), 7,24 (s, 2H), 6,98 (d,J=3,3Hz, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 3,581 (s, 2H), 3,02-2,91 (m, 3H)2,18(t, 2H), 2,085-1,93(m,4H).

55 **Ejemplo 96:** '2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 96 según el ejemplo 90

EM (M+1): 526,13

60

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,07(s, 1H), 7,51 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,64(d, J=8,4 Hz, 2H), 7,58-7,43 (m 6H), 7,29(d, J=8,1Hz, 2H), 7,98(d, J=3,3Hz, 1H), 6,89 (dd, J=6,9 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=3,3 Hz, 1,8Hz, 1H)3,6 (s, 2H), 3,04-2,91 (m, 3H), 2,4-1,94 (m, 8H)

65 **Ejemplo 97:** '3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina

A una disolución de 0,120 g (0,402 mM) de 4-(3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído en 5 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 4-[5-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (producto intermedio I) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 517,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8 (d, 1H), 7,4-7,7(m,9H), 7,2-7,4(m, 4H), 7,1 (m,1H), 6,8(t, 1H), 3,6(s, 2H), 2,8-3,1 (m, 3H), 1,8-2,2(m,6H).

Ejemplo 98: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 98 según el ejemplo 97

EM (M+1): 542,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,1 (d, 1H), 7,6-7,7(m,4H), 7,5-7,6(m, 3H), 7,4-7,5(m,2H), 7,2-7,4(m,3H), 7,1 (m,1H), 6,8 (t, 1H), 3,6(s, 2H), 2,8-3,1 (m,3H), 1,8-2,3(m,6H).

Ejemplo 99: '6-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina

Se prepara el ejemplo 99 según el ejemplo 97

EM (M+1): 532,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ7,9 (d, J=9,3Hz, 1H), 7,5-7,7(m,5H), 7,4-7,5(m,3H), 7,3-7,35(d, J=5,1Hz, 1H), 7,2-7,3(m, 2H), 3,6(s,2H),2,8-3(m,3H),2,5(s,3H),1,8-2,2(m,6H).

Ejemplo 100: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

Se prepara el ejemplo 100 según el ejemplo 97

EM (M+1): 523,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ7,66-7,0(m, 14H), 6,825(d, J=4,5Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,15-2,85(m, 3H), 2,3-1,9(m, 6H).

Ejemplo 101: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 101 según el ejemplo 97

EM (M+1): 524,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,57(s, 1H), 7,7-7,05(m, 13H), 3,61 (s, 2H), 3,14-2,85(m, 3H), 2,3-1,9(m, 6H).

Ejemplo 102: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

Se prepara el ejemplo 102 según el ejemplo 97

EM (M+1): 542,13

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ8,44(s, 1H), 8,13 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,64=7,5(m, 10H), 7,28 (d, J=5,4Hz, 2H), 7,72-7,12 (m, 2H), 3,51(s a,3H), 2,89-2,78(m 3H), 2,1-1,74(m, 6H)

Ejemplo 103: '7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina

Se prepara el ejemplo 103 según el ejemplo 97

EM (M+1): 551,07

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 7,9 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,7(d, J=2,1Hz, 1H), 7,5-7,67 (m, 5H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,18-7,35(m, 3H), 7,09(q, 1H), 6,7(q, 1H), 3,5(s, 2H), 2,8-3(m, 3H), 1,7-2,2(m, 6H)

10 **Ejemplo 104: '6-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina**

15 A una disolución de 0,150 g (0,479 mM) de 4-(6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzaldehído en 6 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina (producto intermedio J) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

20 EM (M+1): 515,13

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 9,5(s, 1H), 7,9 (d, J=9Hz, 1H), 7,55-7,65(m, 4H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,2-7,3(m, 2H), 6,8-7 (m, 2H), 6,7(s, 1H), 6,2-6,3(s, 1H), 3,5(s, 2H), 2,8-3(m, 3H), 2,5(s, 3H)1,7-2,2(m, 6H)

30 **Ejemplo 105: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo**

Se prepara el ejemplo 105 según el ejemplo 104

35 EM (M+1): 525,13

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 9,5(s, 1H), 8,1 (d, J=6,9Hz, 1H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,2-7,3(m, 2H), 6,5-7(m, 3H), 6,3(m, 1H), 3,5(s, 2H), 2,8-3(m, 3H), 1,7-2,2(m, 6H).

40 **Ejemplo 106: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara el ejemplo 106 según el ejemplo 104

45 EM (M+1): 501,13

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 8,56 (q, J = 2,1Hz, 1H), 8,25 (dd, J=6,9,2,1Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,45-7,428 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,91-6,76 (m, 3H), 6,24 (q, J = 3,3Hz, 1H), 3,56(s, 2H), 2,98 (d, J=11,1Hz, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,18-1,93 (m, 6H),

50 **Ejemplo 107: '7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina**

Se prepara el ejemplo 107 según el ejemplo 104

55 EM (M+1): 534,13

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 8,56 (q, J = 2,1Hz, 1H), 8,25 (dd, J=6,9,2,1Hz, 1H), 7,68 (d, J 9,5(s, 1H), 7,9(d, J=7,5Hz, 1H). 7,4-7,7(m, 8H), 7,2-7,3 (m, 2H), 6,9(m, 1H), 6,7-6,8(m, 2H), 6,3(q, 1H), 3,5(s, 2H), 2,8-3(m, 3H), 1,8-2,2(m, 6H).

60 **Ejemplo 108: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il} metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

Se prepara el ejemplo 108 según el ejemplo 104

65 EM (M+1): 507,13

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):- δ 9,7(s, 1H), 8,54(s, 1H), 7,66-7,24(m, 10H), 6,87(s a, 1H), 6,73(s a, 1H), 6,26(m, 1H), 3,57(s, 2H), 3,1-2,6(m, 3H), 2,25-1,85(m, 6H).

Ejemplo 109: '5-fenil-6-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il} metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

5 Se prepara el ejemplo 109 según el ejemplo 104

EM (M+1): 506,13

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ9,93 (s, 1H), 7,6-7,2 (m, 10H), 6,9-6,7 (m, 3H), 6,3-6,2 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,3-1,8 (m, 7H)

Ejemplo 110: '3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il} metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

15 Se prepara el ejemplo 110 según el ejemplo 104

EM (M+1): 525,2

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,06(s, 1H), 8,8 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,614(d, J=4,2 Hz, 2H), 7,59-7,57(m 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,26(s, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,725 (s, 1H)6,28 (dd, J=6Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,515 (s, 1H), 2,96 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,15-1,71 (m, 7H)

Ejemplo 111: '3-fenil-2-(4-({4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il} metil) fenil)imidazo[1,2,a]piridina

25 A una disolución de 0,250 g (0,838 mM) de 4-(3-fenilimidazo [1,2-a]piridin-2-il)benzaldehído en 6 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato de 2-[3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]piridina (producto intermedio K) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

35 EM (M+1): 511,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,6 (d, 1H), 7,9(d, 1H), 7,6-7,8 (m, 5H), 7,4-7,6(m, 5H), 7,15-7,4(m,4H), 6,8(t,1H), 6,6(s, 1H), 3,7(s,2H),3,1(m,2H), 2,8(m, 1H), 1,8-2,4(m,6H).

Ejemplo 112: '5-fenil-6-(4-({4-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il} metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 112 según el ejemplo 111

EM (M+1): 518,07

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,9-7,75 (m, 2H), 7,6-7,2 (m, 10H), 6,61 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,0-2,5 (m, 3H), 2,2-1,6 (m, 6H)

Ejemplo 113: '5-fenil-6-(4-({4-(5-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il} metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol

50 Se prepara el ejemplo 113 según el ejemplo 111

EM (M+1): 517,07

55 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ12,75(s, 1H), 8,53(d, J=4,8Hz, 1H), 7,92-7,18(m, 14H), 6,6(s, 1H), 3,45(s, 2H), 2,95-2,55 (m, 3H), 2,2-1,55(m, 5H).

Ejemplo 114: '3-fenil-2-(4-({4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il} metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

60 Se prepara el ejemplo 114 según el ejemplo 111

EM (M+1): 536,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,57(d, J=4,8 Hz, 1H), 8,06(s, 1H), 8,02(d, J=7,2 Hz, 1H), 7,73-7,44 (m, 9H), 7,30 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,89 (dd, J=7,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,59(s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,50(d, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,15-1,82(m, 14H)

5 **Ejemplo 115: '3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo**

A una disolución de 0,250 g (0,838 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo en 6 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade diclorhidrato 2-[3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridina (producto intermedio L) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

EM (M+1): 537,6

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ8,74(d, J=4,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,113 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,061-7,99 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 8H), 7,3 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,15 (dd, J=6,9 Hz 1,5 Hz, 1H), 3,47- (s, 2H), 2,84-2,80(m, 2H), 2,17-2,05(m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H)

25 **Ejemplo 116: '3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

Se prepara el ejemplo 116 según el ejemplo 115

EM (M+1): 514,13

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ8,75 (d, J=4,8Hz, 1H), 8,59 (q, 1H), 8,55-8,44 (m,1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,64-7,47 (m, 8H), 7,03 (q, 1H), 7,31 (m,2H), 3,49 (s, 2H), 3,19-3,14 (m, 1 H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,24-2,06 (m, 4H), 1,89-1,81(m,2H).

35 **Ejemplo 117: 3-fenil-2-(4-[[4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo**

A una disolución de 0,250 g (0,838 mM) de 2-(4-formilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo en 6 ml de THF se le añade trietilamina (2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta disolución se le añade 4-(5-fenil-1H-1, 2,4-triazol-3-il)piperidina (producto intermedio M) (1,5 eq.) seguido de ácido acético (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esta mezcla se le añade NaBH(OAc)₃ (6 eq.) a lo largo de un periodo de 40 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se toma el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto en una cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto deseado.

45 EM (M+1): 536,2

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):- δ8,1 (d, 1H), 8,0(m, 2H), 7,6-7,7(m, 3H), 7,5-7,6(m, 3H), 7,4-7,5(m, 5H), 7,2-7,3 (m, 2H), 6,8(t, 1H), 3,6(s, 2H), 2,8-3,1(m, 3H), 1,9-2,3(m, 6H).

50 **Ejemplo 118: 3-fenil-2-(4-[[4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil} fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo**

Se prepara el ejemplo 118 según el ejemplo 117

55 EM (M+1): 536,2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):- δ8,1(s, 1H), 8,03-7,9(m, 3H), 7,62(d, J=8,4Hz, 2H), 7,57-7,54 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,3 (d, J=9,6Hz, 2H), 6,9 (dd, J=4,2Hz, 0,6Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,185-1,87(m, 6H)

60 **Ejemplo 119: 6-metil-3-fenil-2-(4-[[4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il] metil}fenil)imidazo[1,2-b]piridazina**

Se prepara el ejemplo 119 según el ejemplo 117

65 EM (M+1): 526,13

¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,1 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,9(d, J=9,3Hz, 1H), 7,6(m, 4H), 7,4 a 7,5(m, 6H), de 7,2 a 7,3(m, 2H), 6,9(d, J=9Hz, 1H), 3,6(s, 2H), de 2,8 a 3,1(m, 3H), 2,5(s, 3H), de 1,8 a 2,2(m, 6H).

Ejemplo 120: 7-cloro-3-fenil-2-(4-{{4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina

5

Se prepara el ejemplo 120 según el ejemplo 117

EM (M+1): 445,2

10 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,1 (d, 2H), 7,9(d, J=7,5Hz, 1H), 7,7(d, 1H), de 7,6 a 7,65(m, 2H), de 7,4 a 7,6(m, 7H), de 7,2 a 7,3 (m, 2H), 6,8(dd, J=7,2Hz, 1H), 3,6(s, 2H), de 2,8 a 3,1(m, 3H), de 1,6 a 2,2(m, 6H).

Ejemplo 121: 3-fenil-2-(4-{{4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina.

15 Se prepara el ejemplo 121 según el ejemplo 117

EM (M+1): 512,27

20 ¹H RMN (DMSO d₆):- δ8,59 (q, J =2,4Hz,1H), 8,476 (dd, J=6,9,1,8Hz, 1H), 7,975 (d, J = 7,2 Hz 2H), 7,646-7,529 (m, 7H), 7,437-7,411 (m, 3H), 7,281 (d,J=7,8Hz, 2H), 7,034 (q, 1H), 3,485 (s, 2H), 2,873 (d J=9,9Hz, 2H), 2,729 (t, 1H)2,087(t, 2H), 1,925(t,2H),1,799(t,2H).

Ejemplo 122: 5-fenil-6-(4-{{4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo [2,1-b][1,3]tiazol

25 Se prepara el ejemplo 122 según el ejemplo 117

EM (M+1): 517,07

30 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,05-8,00(m, 2H), 7,6-7,21 (m, 13H), 6,82(d, J=4,5Hz, 1H), 3,58(s, 2H), 3,1-2,85(m, 3H), 2,3-1,9(m,6H).

Ejemplo 123: 5-fenil-6-(4-{{4-(5-fenil-4H-1, 2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil}fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Se prepara el ejemplo 123 según el ejemplo 117

35

EM (M+1): 518,13

40 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,54 (s, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,68-7,22 (m, 12H), 3,56 (s,2H), 3,1-2,8 (m,3H), 2,25-1,8 (m, 6H).

Ejemplo 124: 3-fenil-2-[4-{{4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil}fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo

Se prepara el ejemplo 124 según el ejemplo 12

45

EM (M+1): 570,1

50 ¹H RMN (300 MHz,CDCl₃):- δ8,67 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,414(s, 1H), 8,161 (d, J = 7,8 Hz 1H), 7,967 (d, J = 6,6Hz, 1H), 7,825 (t, J=1,5Hz 1H), 7,621 (d,J=8,1Hz, 2H), 7,564-7,517 (m, 3H), 7,373-7,319 (m,2H), 7,295 (s,2H)3,97 (s, 3H), 3,535 (s, 2H), 2,98 (d, J=11,4Hz, 2H),2,175-1,948 (m,6H).

Ejemplo 125: ácido 3-fenil-2-[4-{{4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil}fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico

55 A una disolución del ejemplo 124 (0,100 g, 0,175 mM) en metanol (3 ml) se le añade NaOH 1 N (1 ml). Se agita la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se concentra la masa de reacción para eliminar el metanol, se diluye con 4 ml de agua y se neutraliza (pH □7). Se filtra el sólido precipitado y se seca para proporcionar el compuesto deseado.

60 EM (M+1): 556,13

65 ¹H RMN (DMSO-d₆):- δ8,653 (s a, 1H), 8,32(s,1H), 8,174 (s, 1H), 8,079-8,015 (m, 2H), 7,93 (s a, 1H), 7,65-7,532 (m, 7H), 7,462 (s a, 1H), 7,337-7,263 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 2,877 (d, J = 10,8Hz, 2H)2,729 (m, 21H), 2,118 (t, J =11,1Hz, 2H), 1,953 (d,2H), 1,80 (t, J =10,5Hz,2H).

Ejemplo 126: metoxi[5-fenil-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]metanol

Se prepara el ejemplo 126 según el ejemplo 12

5

EM (M+1): 573,13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): - δ8,675(d, J=4,5Hz, 1H), 8,175 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,844 (td, J=7,8 Hz, 1.Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,511-7,46 (m, 5H), 7,395-7,349 (m,1H), 7,292 (d, J=6,3Hz, 1H)3,934 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,011 (d, J=11,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,257-1,975 (m, 8H)

10

Ejemplo 127: ácido '5-fenil-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico

15 A una disolución del ejemplo 126 (0,125 g 0,219 mM) en 3 ml de metanol y 2 ml de agua se le añade carbonato de potasio (3 eq.). Se agita la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se concentra la masa de reacción para eliminar el metanol, se diluye con 4 ml de agua y se neutraliza (pH □7). Se filtra el sólido precipitado y se seca para proporcionar el compuesto deseado.

20

EM (M+1): 562,07

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ14,44(s a, 1H), 8,67 (d, J=3 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,44 (m, 8H), 7,34 (d, J=7,5Hz, 2H), 3,83-3,75 (s a, 2H)3,17-2,89 (m, 4H), 2,18-1,69(m, 4H)

25

Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) según la invención se denominan a continuación en el presente documento compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen utilizables comercialmente. En particular, inhiben la ruta de Pi3K/Akt y muestran actividad celular. Se espera que puedan aplicarse comercialmente en la terapia de enfermedades (por ejemplo enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivada).

30

Actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan tal como conocen los expertos en la técnica, como ejemplo, inducción de apoptosis o quimiosensibilización.

35

Quimiosensibilización y términos análogos en la presente invención se usan tal como conocen los expertos en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de receptores de muerte y rutas de supervivencia así como también agentes citotóxicos / quimioterápicos y dirigidos y finalmente radioterapia. Inducción de apoptosis y términos análogos según la presente invención se usan para identificar un compuesto que produce muerte celular programada en células en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados de manera rutinaria para terapia. Apoptosis en la presente invención se usa tal como conocen los expertos en la técnica. La inducción de apoptosis en células en contacto con el compuesto de esta invención podría no estar necesariamente acoplada con la inhibición de proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de proliferación y/o inducción de apoptosis son específicas para células con crecimiento celular aberrante.

40

45

Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad proteína cinasa en células y tejidos, provocando un cambio hacia proteínas sustrato defosforiladas y como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción de apoptosis, detención del ciclo celular y/o sensibilización hacia fármacos quimioterápicos y contra el cáncer específicos de diana. En una realización preferida, la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt induce efectos celulares tal como se menciona en el presente documento solos o en combinación con fármacos contra el cáncer dirigidos o citotóxicos convencionales.

50

Los compuestos según la presente invención muestran propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas y/o de quimiosensibilización. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se usan en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o de quimiosensibilización en mamíferos tales como seres humanos que padecen trastornos hiperproliferativos, como cáncer.

55

Los compuestos según la presente invención muestran propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerosas que pueden sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otras tensiones químicas.

60

Por tanto, los compuestos según la presente invención son para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno tal como se describe en el presente documento, tal como por ejemplo para inhibir neoplasia celular.

5 Neoplasia en la presente invención se usa tal como conocen los expertos en la técnica. Una neoplasia benigna se describe mediante la hiperproliferación de células, que no pueden formar un tumor agresivo, que produce metástasis *in vivo*. En cambio, una neoplasia maligna se describe mediante células con múltiples anomalías bioquímicas y celulares, que pueden formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis tumoral en órganos distantes.

10 Los compuestos según la presente invención pueden usarse preferiblemente para el tratamiento de neoplasia maligna. Los ejemplos de neoplasia maligna que puede tratarse con los compuestos según la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ejemplificarse por tumores de la mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden ejemplificarse por formas indolentes y agresivas de leucemia y linfoma, concretamente enfermedad de no Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC / LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y cánceres de sitio primario desconocido así como también tumores malignos relacionados con el SIDA.

25 Se observa que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Ciertos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario a través de sus propiedades de crecimiento agresivo. Éstas pueden conducir a la destrucción de la estructura del órgano y el tejido dando como resultado finalmente la insuficiencia de la función orgánica asignada y muerte.

30 La resistencia a fármacos es de particular importancia para el frecuente fracaso de agentes terapéuticos convencionales contra el cáncer. Esta resistencia a fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a fármacos está provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptóticas con PKB/Akt como cinasa de señalización clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización hacia agentes quimioterápicos convencionales o agentes terapéuticos contra el cáncer específicos de diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no se limita al tratamiento de 1ª línea de pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a agentes quimioterápicos contra el cáncer o fármacos anticancerígenos específicos de diana también pueden utilizarse para el tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención podrían usarse en combinación con fármacos dirigidos o quimioterápicos convencionales para resensibilizar tumores hacia estos agentes.

45 En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en el presente documento, los compuestos según la presente invención se distinguen por efectos deseables y valiosos inesperado relacionados con los mismos, tal como por ejemplo ventana terapéutica superior, biodisponibilidad superior (tal como por ejemplo buena absorción oral), baja toxicidad y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con sus cualidades terapéuticas y farmacéuticas.

50 Los compuestos según la presente invención son para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno descritas anteriormente, tal como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, especialmente un cáncer que es sensible a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt.

55 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para tratar, prevenir o mejorar mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen unos de los estados, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El uso se caracteriza porque una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención se administra al sujeto que necesita tal tratamiento.

60 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

65 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente, en un

mamífero, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

5 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

10 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para inducir apoptosis en la terapia de neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a un sujeto que necesita tal terapia.

15 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para inhibir la actividad proteína cinasa en células que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente que necesita tal terapia.

20 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para sensibilizar hacia agentes quimioterápicos o agentes anticancerígenos específicos de diana en un mamífero, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

25 La presente invención incluye además el uso de los compuestos para tratar neoplasia benigna y/o maligna, particularmente cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacológicamente activa de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

30 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o la mejora de una o más de las dolencias mencionadas. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer.

35 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

40 La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

45 La invención se refiere además a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para sensibilizar hacia agentes quimioterápicos o agentes anticancerígenos específicos de diana.

50 La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para sensibilizar hacia radioterapia de las enfermedades mencionadas en el presente documento, particularmente cáncer.

55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia con inhibidor de proteína cinasa y diferentes de neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

60 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y compuestos auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

65 Las composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos que conocen *per se* y son familiares para el experto en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención

(= compuestos activos) o bien se emplean como tales, o bien preferiblemente en combinación con compuestos auxiliares y/o excipientes farmacéuticos apropiados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, cachets, gránulos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones (tal como por ejemplo microemulsiones o emulsiones lipídicas), suspensiones (tal como por ejemplo nanosuspensiones), geles, solubilizados o disoluciones (por ejemplo disoluciones estériles), o encapsulados en liposomas o como complejos de inclusión de derivados de betaciclodextrina o betaciclodextrina o similares, estando el contenido del compuesto activo ventajosamente entre el 0,1 y el 95% y en las que, mediante la elección apropiada de los compuestos auxiliares y/o excipientes, puede lograrse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de la acción.

El experto en la técnica está familiarizado con compuestos auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases de ungüentos y otros excipientes del compuesto activo, pueden usarse por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como por ejemplo polioxietilengliceroltriricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, agentes complejantes, promotores de la permeación, estabilizadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, aromatizantes, edulcorantes o tintes.

En particular, se usan compuestos auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la fórmula deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, las composiciones farmacéuticas o las combinaciones según la invención puede realizarse en cualquiera de los modos aceptados generalmente de administración disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefieren las administraciones oral e intravenosa.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para los inhibidores de la ruta de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de desde 0,01 hasta 4000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto promedio que tiene un peso corporal de 70 kg. En este sentido, debe observarse que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto tratado, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la gravedad de la enfermedad que va a tratarse y la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica puede administrarse en una única dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 dosis al día. Una única unidad de dosis de la composición farmacéutica puede contener por ejemplo desde 0,01 mg hasta 4000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg, lo más preferiblemente de 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse a una administración semanal, mensual o incluso más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal moderadamente soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La elección del régimen de dosificación óptimo y la duración de la medicación, particularmente la dosis óptima y manera de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso puede determinarse por un experto en la técnica.

La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros principios activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes anticancerígenos quimioterápicos y agentes anticancerígenos específicos de diana por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, particularmente cáncer, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según esta invención como único(s) principio(s) activo(s) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las dolencias mencionadas anteriormente.

Dependiendo de la enfermedad particular, que va a tratarse o prevenirse, pueden coadministrarse opcionalmente agentes activos terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según esta invención. Tal como se usa en el presente documento, se conocen agentes

terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular como apropiados para la enfermedad que está tratándose.

5 El segundo principio activo mencionado anteriormente, que es un agente anticancerígeno quimioterápico, incluye pero no se limita a (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como ciclofosfamida (Endoxan®), ifosfamida (Holoxan®), tiotepa (Thiotepa Lederle®), melfalán (Alkeran®), o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cisplatino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos / inhibidores de tubulina tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) y análogos así como también nuevas formulaciones y
10 conjugados de los mismos (como la formulación de nanopartículas Abraxane® con paclitaxel unido a albumina), epotilonas tales como epotilona B (Patupilone®), azaepotilona (Ixabe pilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B completamente sintético; (iv) inhibidores de la topoisomerasa tales como antraciclinas (ejemplificadas por doxorubicina / Adriblastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificadas por estopósido / Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificadas por irinotecán / Camptosar® o topotecán / Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda®), arabinosilcitosina / citarabina (Alexan®) o gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®) y (vii) antagonistas de ácido fólico tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

20 El segundo principio activo mencionado anteriormente, que es un agente anticancerígeno específico de diana, incluye pero no se limita a (i) inhibidores de cinasa tales como por ejemplo imatinib (Glivec®), ZD-1839 / gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (sorafenib, Nexavar®), SU11248/ sunitinib (Sutent®), OSI-774 / erlotinib (Tarceva®), dasatinib (Sprycel®), lapatinib (Tykerb®), o, véase también a continuación, vatalanib, vandetanib (Zactima®) o pazopanib; (ii) inhibidores de proteasoma tales como PS-341 / bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetalasa como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, depsipéptido / FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA / PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos (iv) inhibidores de la proteína de choque térmico 90 como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de direccionamiento vascular (VTA) como combretastina A4 fosfato o AVE8062 / AC7700 y fármacos antiangiogénicos como los anticuerpos frente a VEGF, tales como bevacizumab (Avastin®), o inhibidores de tirosina cinasa KDR tales como PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) o vandetanib (Zactima®) o pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab (Herceptin®), rituximab (MabThera / Rituxan®), alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225 / cetuximab (Erbix®), avastina (véase anteriormente) o panitumumab (Vectibix®) así como también mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo gemtuzumab ozogamicina (Milotarg®) o ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) compuestos terapéuticos basados en oligonucleótidos como G-3139 / oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas de receptores de tipo Toll / TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como imiquimod (Aldara®) o isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR 7/8 como resiquimod así como también ARN inmunoestimulador como agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) compuestos terapéuticos hormonales tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno o raloxifeno), antiandrogenos (por ejemplo flutamida o casodex), análogos de LHRH (por ejemplo leuprolida, goserelina o triptorelina) e inhibidores de aromatasa (por ejemplo Femara, Arimedex o Aromasin).

45 Otros agentes anticancerígenos específicos de diana incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido retinoico todo trans (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa tales como 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina, Dacogen®) y 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón α 2 o interferón- γ , antagonistas de bcl2 (por ejemplo ABT-737 o análogos), agonistas de receptores de muerte, tales como anticuerpos agonistas TRAIL, DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo agonistas de receptores TRAIL como mapatumumab o lexatumumab).

50 Los ejemplos específicos del segundo principio activo incluyen, pero no se limitan a 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFÁN, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOXINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFÁN, INFLIXIMAB, IRINOTECÁN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MILOTARG,

NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFÁN, PIRARUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFÁN, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECÁN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

Los agentes anticancerígenos mencionados en el presente documento anteriormente como parejas de combinación de los compuestos según esta invención pretenden incluir derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica es consciente de la(s) dosificación/dosificaciones diaria(s) total(es) y la(s) forma(s) de administración del/de los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) coadministrado(s). Dicha(s) dosificación/dosificaciones diaria(s) total(es) pueden variar dentro de un amplio intervalo.

En la práctica de la presente invención, los compuestos según esta invención pueden administrarse en terapia de combinación por separado, de manera secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada (tal como por ejemplo como formas farmacéuticas unitarias combinadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias diferenciadas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con uno o más compuestos terapéuticos convencionales (agentes quimioterápicos y/o agentes anticancerígenos específicos de diana), en particular agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de por ejemplo los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados en el presente documento anteriormente, para su uso de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada en terapia, tal como por ejemplo en terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

El término “combinación” en la presente invención se usa tal como conocen los expertos en la técnica y puede presentarse como una combinación fija, una combinación no fija o kit de partes.

Una “combinación fija” en la presente invención se usa tal como conocen los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una entidad individual. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en mezcla para su administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o “kit de partes” en la presente invención se usa tal como conocen los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, de manera secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados en el presente documento anteriormente, y, opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en la terapia.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende

a.) al menos un compuesto según esta invención formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y

b.) al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados en el presente documento anteriormente, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer principio activo, que es un compuesto según esta invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo principio activo, que es un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en la terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en la terapia, por ejemplo para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tal como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

15 La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según esta invención y al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica para su administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

20 La presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que tienen actividad inhibidora de la ruta de Pi3K/Akt.

25 Además, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para tratar en terapia de combinación enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como por ejemplo cáncer, en un paciente que comprende administrar una combinación, composición, formulación, preparación o kit tal como se describe en el presente documento a dicho paciente que lo necesita.

30 Además, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como por ejemplo cáncer, en un paciente que comprende administrar en terapia de combinación por separado, de manera simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacéuticamente activa de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad tolerable y terapéuticamente eficaz y farmacéuticamente activa de uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo uno o más de los mencionados en el presente documento, a dicho paciente que lo necesita.

35 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente que comprende administrar por separado, de manera simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada a dicho paciente que lo necesita una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo dicho al menos un segundo compuesto activo un agente terapéutico convencional, particularmente al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los agentes anticancerígenos quimioterápicos y específicos de diana mencionados en el presente documento, en el que las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

40 Todavía adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente que comprende administrar una combinación según la presente invención.

45 Además, la presente invención se refiere adicionalmente al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como por ejemplo un envase o un medicamento comercial, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades hiperproliferativas, tales como por ejemplo cáncer, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, particularmente las enfermedades mencionadas en el presente documento, tales como por ejemplo neoplasia maligna o benigna.

50 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes anticancerígenos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como por ejemplo cualquier de los mencionados en el presente documento.

55 La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único principio activo junto con instrucciones para su uso simultáneo,

concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes anticancerígenos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en el presente documento.

5 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes anticancerígenos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en el presente documento, junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.

10 Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o paquetes mencionados en el contexto de la terapia de combinación según esta invención pueden incluir también más de uno de los compuestos según esta invención y/o más de uno los agentes anticancerígenos conocidos en la técnica mencionados.

15 El primer y el segundo principio activo de una combinación o kit de partes según esta invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se juntan posteriormente para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o se envasan y presentan juntos como componentes separados de un paquete de combinación para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.

20 El tipo de formulación farmacéutica del primer y el segundo principio activo de una combinación o kit de partes según esta invención pueden coincidir, es decir, se formulan ambos componentes en comprimidos o cápsulas separadas, o puede ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tal como por ejemplo se formula un principio activo como comprimido o cápsula y se formula el otro para por ejemplo administración intravenosa.

25 Las cantidades de los principios activos primero y segundo de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntos una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, la profilaxis o la mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, particularmente una de las enfermedades mencionadas en el presente documento, tal como por ejemplo neoplasia maligna o benigna, especialmente cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento.

Además, pueden usarse compuestos según la presente invención en el tratamiento pre o posquirúrgico del cáncer.

35 Adicionalmente, pueden usarse compuestos de la presente invención en combinación con radioterapia.

40 Una combinación según esta invención puede referirse a una composición que comprende tanto el/los compuesto(s) según esta invención como el/los otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) activo(s) en una combinación fija (forma farmacéutica unitaria fija), o un paquete de medicamento que comprende los dos o más principios activos como formas farmacéuticas separadas diferenciadas (combinación no fija). En el caso de un paquete de medicamento que comprende los dos o más principios activos, los principios activos se envasan preferiblemente en tarjetas de blíster, que son adecuadas para mejorar el cumplimiento.

45 Cada tarjeta de blíster contiene preferiblemente los medicamentos que han de tomarse en un día de tratamiento. Si los medicamentos han de tomarse en momentos diferentes del día, los medicamentos pueden disponerse en secciones diferentes en la tarjeta de blister según los diferentes intervalos de tiempo del día en los que han de tomarse los medicamentos (por ejemplo mañana y noche o mañana, mediodía y noche). Las cavidades del blíster para los medicamentos que han de tomarse en un momento particular del día se acomodan en el intervalo respectivo de momentos del día. Por supuesto, los diversos momentos del día también se ponen en el blister de una manera claramente visible. También es posible, por supuesto, por ejemplo indicar un periodo en el que los medicamentos han de tomarse, por ejemplo estableciendo los tiempos.

50 Las secciones diarias pueden representar una línea de la tarjeta de blister, y entonces se identifican los momentos del día en secuencia cronológica en esta columna.

55 Los medicamentos que deben tomarse juntos en un momento particular del día se colocan juntos en el tiempo apropiado en la tarjeta de blister, preferiblemente separados una estrecha distancia, lo que les permite que se extraigan del blister fácilmente, y que tenga el efecto de que no se olvide extraer la forma farmacéutica del blister.

60 **Investigaciones biológicas**

Ensayo de la ruta celular de P13K/Akt

65 Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos según la presente invención, se ha usado un ensayo basado en ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) específico para fosfo-AKT. El ensayo se basa en un kit de ELISA de tipo sándwich (PathScan™ fosfo-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, EE.UU.; n.º 7160). El kit de ELISA

detecta niveles endógenos de proteína Akt fosforilada. Se ha recubierto un anticuerpo frente a fosfo-Akt (Ser473) (Cell Signaling, EE.UU.; n.º 9271) sobre los micropocillos. Tras la incubación con lisados celulares, el anticuerpo recubierto captura la proteína Akt fosforilada. Tras lavado exhaustivo, se añade el anticuerpo monoclonal frente a Akt1 (Cell Signaling, EE.UU.; n.º 2967) para detectar la proteína fosfo-Akt1 capturada. Entonces se usa anticuerpo anti-ratón unido a HRP (HRP: peroxidasa del rábano; Cell Signaling, EE. UU.; n.º 7076) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Se añade el sustrato de HRP (= 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB); Cell Signaling, EE.UU.; n.º 7160) para desarrollar el color. La magnitud de la densidad óptica para este color desarrollado es proporcional a la cantidad de proteína Akt fosforilada. Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo. 24 horas tras la siembra, se priva de suero a las células usando medio bajo en suero (medios IMEM que incluyen FCS tratado con carbón al 0,1% (FCS: suero de ternero fetal)). Tras 24 horas, se añade 1 µl de cada uno de las diluciones de compuestos (se disolvieron los compuestos de prueba como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron posteriormente) a cada pocillo de las placas de 96 pocillos y se incuban durante 48 h a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene un 5% de CO₂. Para estimular la fosforilación de Akt, se añade β-herregulina (β-HRG 20 ng/ ml) en paralelo a los compuestos. Se incuban los pocillos que contienen células control no estimuladas (sin estimulación con β-herregulina) con o sin el compuesto diluido. Se llenan los pocillos que contienen células control no tratadas (sin compuesto) con medio que contiene DMSO al 0,5% v:v y se estimulan o no con β-herregulina. Se recogen las células y se lisan con sonicación breve en tampón de lisis celular 1x (Tris 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, etilendiaminatetraacetato (EDTA) 1 mM, ácido etilen-glicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, Triton X-100 al 1% en volumen, pirofosfato de sodio 2,5 mM, β-glicerolfosfato 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM, leupeptina 1 µg/ml). Se centrifuga el lisado durante 10 min. a 4°C y se transfiere el sobrenadante a un tubo nuevo. Se añaden 100 µl de diluyente de muestra (Tween 20 al 0,1% en volumen, azida sódica al 0,1% en volumen en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) a un tubo de microcentrifuga y se transfieren 100 µl de lisado celular al tubo y se agitan con vórtex. Se añaden 100 µl de cada lisado celular diluido al pocillo de ELISA apropiado, y se incuban durante la noche a 4°C. Se lavan las placas 4 veces con tampón de lavado 1x (tween 20 al 1% en volumen, timol al 0,33% en volumen, en PBS). A continuación, se añaden 100 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección monoclonal frente a Akt1 (2H10); Cell Signaling, EE.UU.; n.º 2967) a cada pocillo y se continúa la incubación durante 1 h a 37°C. Se repite el procedimiento de lavado entre cada etapa. Se añaden 100 µl de anticuerpo secundario (anticuerpo anti-IgG de ratón unido a HRP; Cell Signaling, EE.UU.; n.º 7076) a cada pocillo y se incuban durante 30 min. a 37°C. Entonces, se añaden 100 µl de sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina al 0,05%, peróxido de hidrógeno al 0,1%, polipéptidos complejos en una disolución tamponada; Cell Signaling, EE. UU.; n.º 7160) a cada pocillo y se incuban durante 30 min. a 25°C. Finalmente, se añaden 100 µl de disolución de parada (compuesto de carbonilo α y β insaturado al 0,05% en volumen) a cada pocillo y se agita suavemente la placa. Se mide la absorbancia a 450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EE.UU) en el plazo de 30 min. tras añadir la disolución de parada. Se realiza el análisis de los datos usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EE.UU.). Los compuestos preferidos muestran una actividad inhibidora hacia la fosforilación de Akt por debajo de 10 µM.

Ensayo de pGSK3 celular:

Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos según la presente invención, se ha establecido un ensayo basado en ELISA para la proteína fosforilada glucógeno sintetasa cinasa 3 (GSK3). El ensayo se basa en un ELISA de tipo sándwich de fase sólida que detecta niveles endógenos de GSK3 fosforilada usando anticuerpos específicos frente a fosfo-GSK3 (Ser9) (BioSource International, Inc.; n.º de catálogo KH00461). Tras la incubación con lisados celulares, el anticuerpo recubierto captura la proteína GSK3 fosforilada. Tras lavado exhaustivo, se añade anticuerpo policlonal frente a GSK3 para detectar la proteína fosfo-GSK3 capturada. Entonces se usa el anticuerpo secundario (anti-IgG de conejo-HRP) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Tras la segunda incubación y lavado para eliminar todo el exceso de anticuerpo anti-IgG de conejo-HRP, se añade una disolución de sustrato, que actúa sobre la enzima unida para producir color. La intensidad del producto coloreado es directamente proporcional a la concentración de GSK-3β[pS9] presente en la muestra original. Se sembraron células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo. Tras 24 h, se añadió 1 µl de cada una de las diluciones de compuestos (se disolvieron compuestos de prueba como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron posteriormente) a cada pocillo de las placas de 96 pocillos y se incubaron durante 48 h a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía un 5% de CO₂.

Se recogieron las células y se lisaron en tampón de extracción celular (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na₄P₂O₇ 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, Triton X-100 al 1%, glicerol al 10% en volumen, SDS al 0,1% en volumen, desoxicolato al 0,5% en volumen, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM). Se centrifugaron los lisados durante 10 min. a 4°C y se transfirieron los sobrenadantes a un tubo nuevo. Se añadieron 50 µl de diluyente de muestra (tampón de diluyente convencional, Biosource) y se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se agitaron con vórtex. Se añadieron 100 µl de cada lisado celular diluido a la placa con pocillos de ELISA apropiada y se incubaron durante 3 h a temperatura ambiente. Se lavaron las placas 4 veces con tampón de lavado 1x (Biosource). Se añadieron 50 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección frente a GSK3 (Ser9); BioSource) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. Se repitió el procedimiento de lavado entre cada etapa. Se añadieron 100 µl de anticuerpo secundario unido a HRP (anticuerpo anti-IgG de ratón

5 unido a HRP) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añadieron 100 μ l de sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina al 0,05% en volumen, peróxido de hidrógeno al 0,1% en volumen, polipéptidos complejos en una disolución tamponada; Biosource) a cada pocillo y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron 100 μ l de disolución de parada (compuesto de carbonilo α y β insaturado al 0,05% en volumen) a cada pocillo y se agitó suavemente la placa durante unos pocos segundos. Se midió la absorbancia a una λ de 450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EE. UU.) en el plazo de 30 min. tras añadir la disolución de parada. Se realizó el análisis de los datos usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EE.UU.) y se determinó la CI_{50} de inhibición de pGSK3.

10 **Tabla:**

Ensayo de pGSK3 celular / inhibición de la ruta de PI3K / Akt celular

| Ejemplo nº | Ensayo de ruta celular de Pi3K/Akt | Ensayo de ruta celular de pGSK3 | Ejemplo nº | Ensayo de ruta celular de Pi3K/Akt | Ensayo de ruta celular de pGSK3 | Ejemplo nº | Ensayo de ruta celular de Pi3K/Akt | Ensayo de ruta celular de pGSK3 |
|------------|------------------------------------|---------------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | +++ | ++ | 43 | ++ | | 85 | | |
| 2 | +++ | ++ | 44 | +++ | ++ | 86 | | |
| 3 | +++ | +++ | 45 | | | 87 | | |
| 4 | | ++ | 46 | +++ | ++ | 88 | | |
| 5 | +++ | +++ | 47 | | | 89 | | |
| 6 | +++ | ++ | 48 | | | 90 | | |
| 7 | +++ | ++ | 49 | | | 91 | | |
| 8 | +++ | ++ | 50 | | | 92 | | |
| 9 | ++ | ++ | 51 | | | 93 | +++ | |
| 10 | +++ | +++ | 52 | | | 94 | | |
| 11 | +++ | ++ | 53 | | | 95 | | |
| 12 | +++ | +++ | 54 | | | 96 | | |
| 13 | +++ | ++ | 55 | | | 97 | | |
| 14 | +++ | ++ | 56 | | | 98 | +++ | |
| 15 | + | ++ | 57 | | | 99 | | |
| 16 | ++ | ++ | 58 | | | 100 | | |
| 17 | +++ | ++ | 59 | +++ | | 101 | | |
| 18 | ++ | ++ | 60 | | | 102 | | |
| 19 | +++ | +++ | 61 | +++ | | 103 | | |
| 20 | + | + | 62 | +++ | | 104 | | |
| 21 | +++ | ++ | 63 | | | 105 | +++ | |
| 22 | +++ | ++ | 64 | | | 106 | +++ | |
| 23 | +++ | ++ | 65 | +++ | | 107 | | |
| 24 | +++ | +++ | 66 | +++ | | 108 | | |
| 25 | +++ | +++ | 67 | | | 109 | | |
| 26 | | ++ | 68 | +++ | | 110 | | |
| 27 | +++ | ++ | 69 | | | 111 | | |
| 28 | | ++ | 70 | | | 112 | | |
| 29 | +++ | +++ | 71 | +++ | | 113 | | |
| 30 | ++ | +++ | 72 | | | 114 | | |

ES 2 363 188 T3

| | | |
|----|----|----|
| 3 | | ++ |
| 4 | + | + |
| 5 | ++ | ++ |
| 6 | ++ | ++ |
| 7 | ++ | ++ |
| 8 | ++ | ++ |
| 9 | ++ | + |
| 10 | ++ | ++ |
| 11 | ++ | ++ |
| 12 | ++ | ++ |
| 13 | ++ | ++ |
| 14 | ++ | ++ |
| 15 | ++ | + |
| 16 | + | ++ |
| 17 | ++ | ++ |
| 18 | + | ++ |
| 19 | ++ | ++ |
| 20 | + | + |
| 21 | ++ | ++ |
| 22 | + | ++ |
| 23 | + | ++ |
| 24 | ++ | ++ |
| 25 | ++ | ++ |
| 26 | + | ++ |
| 27 | ++ | ++ |
| 28 | + | ++ |
| 29 | + | ++ |
| 30 | + | ++ |
| 31 | + | ++ |
| 32 | ++ | ++ |
| 33 | ++ | ++ |
| 34 | + | ++ |
| 35 | + | ++ |
| 36 | + | + |
| 37 | + | ++ |
| 38 | + | ++ |
| 39 | + | ++ |
| 40 | + | ++ |
| 41 | + | ++ |
| 42 | ++ | ++ |

| | | |
|----|----|--|
| 45 | + | |
| 46 | ++ | |
| 47 | + | |
| 48 | + | |
| 49 | | |
| 50 | + | |
| 51 | ++ | |
| 52 | + | |
| 53 | ++ | |
| 54 | ++ | |
| 55 | + | |
| 56 | ++ | |
| 57 | ++ | |
| 58 | ++ | |
| 59 | ++ | |
| 60 | ++ | |
| 61 | + | |
| 62 | + | |
| 63 | + | |
| 64 | ++ | |
| 65 | ++ | |
| 66 | ++ | |
| 67 | ++ | |
| 68 | ++ | |
| 69 | ++ | |
| 70 | ++ | |
| 71 | ++ | |
| 72 | ++ | |
| 73 | ++ | |
| 74 | ++ | |
| 75 | + | |
| 76 | ++ | |
| 77 | + | |
| 78 | ++ | |
| 79 | + | |
| 80 | + | |
| 81 | + | |
| 82 | ++ | |
| 83 | + | |
| 84 | + | |

| | | |
|-----|----|--|
| 87 | ++ | |
| 88 | ++ | |
| 89 | ++ | |
| 90 | + | |
| 91 | ++ | |
| 92 | ++ | |
| 93 | ++ | |
| 94 | ++ | |
| 95 | + | |
| 96 | ++ | |
| 97 | ++ | |
| 98 | + | |
| 99 | ++ | |
| 100 | ++ | |
| 101 | ++ | |
| 102 | ++ | |
| 103 | ++ | |
| 104 | ++ | |
| 105 | ++ | |
| 106 | + | |
| 107 | ++ | |
| 108 | ++ | |
| 109 | ++ | |
| 110 | ++ | |
| 111 | ++ | |
| 112 | ++ | |
| 113 | ++ | |
| 114 | ++ | |
| 115 | + | |
| 116 | ++ | |
| 117 | + | |
| 118 | ++ | |
| 119 | ++ | |
| 120 | ++ | |
| 121 | ++ | |
| 122 | ++ | |
| 123 | ++ | |
| 125 | + | |
| 124 | + | |
| 127 | + | |
| 126 | ++ | |

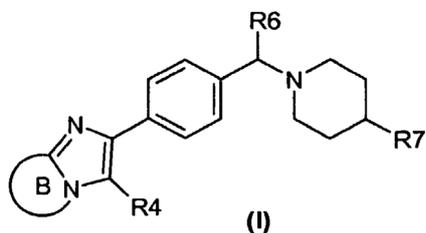
Ensayo de quimiosensibilización:

Se evalúan los compuestos dados a conocer en el presente documento para determinar la capacidad de sensibilizar células cancerosas hacia estímulos apoptóticos. Se someten a prueba inhibidores de Akt solos y en combinación con agentes terapéuticos contra el cáncer dirigidos y agentes quimioterápicos para determinar el efecto sobre la inducción de la apoptosis. Se siembran células cancerosas en placas de 96 pocillos a concentraciones que oscilan desde 2×10^3 hasta 1×10^4 células por pocillo en sus respectivos medios de crecimiento. 48-72 horas después, se establece el ensayo de apoptosis tal como sigue:

Para ensayos de combinación con un agente quimioterápico especialmente preferido, inhibidores de la topoisomerasa (tales como doxorubicina, etopósido, camptotecina o mitoxantrona) o agentes antimetabólicos/inhibidores de tubulina (tales como vincristina), se añaden los compuestos a las respectivas concentraciones indicadas y se incuban las placas a 37°C en un incubador de CO₂ durante 18 horas. Para ensayos de combinación convencionales que utilizan el tratamiento con agente quimioterápico, se añaden al mismo tiempo a las respectivas concentraciones indicadas. Para ensayos de combinaciones que implican la adición de agentes proapoptóticos dirigidos como el ligando del receptor de muerte TRAIL/Apo2L (Research Diagnostics), se añaden los compuestos durante 1,5 horas antes de la adición de TRAIL y se incuban las placas otras de 3 a 4 horas tras la adición de TRAIL. En el caso del transcurso del tiempo, se incuban las placas durante 2, 3, 4 y 6 horas con ligando TRAIL antes de finalizar el ensayo. Para ambos procedimientos, los volúmenes finales totales no exceden 250 µl. Al final del tiempo de incubación, se sedimentan las células mediante centrifugación (200 x g; 10 min. a TA) y se desecha el sobrenadante. Se resuspenden las células y se incuban usando tampón de lisis durante 30 min. a TA (detección de muerte celular ELISA^{PLUS}, Roche, n.º de cat. 11774425001). Tras repetirse la centrifugación (200 x g; 10 min. a TA), se transfiere una alícuota del sobrenadante a un pocillo recubierto con estreptavidina de una microplaca. A esto le sigue la incubación (2 h, TA) y la unión de los nucleosomas en el sobrenadante con anticuerpo antihistona (marcado con biotina) y anticuerpo anti-ADN (conjugado con peroxidasa; detección de muerte celular ELISA^{PLUS}, Roche, n.º de cat. 11774425 001). Se unen los complejos anticuerpo-nucleosoma a la microplaca. Se lavan los complejos anticuerpo-histona inmovilizados tres veces a TA para eliminar los componentes celulares que no son inmunoreactivos. Se añade la disolución de sustrato (ácido 2,2'-AZINO-bis[3-etilbenciazolina-6-sulfónico (ABTS); detección de muerte celular ELISA^{PLUS}, Roche, n.º de cat. 11 774 425 001) y se incubaron las muestra durante 15 min., TA. Se determina espectrofotométricamente la cantidad de producto coloreado (absorbancia a $\lambda = 405$ nm). Se expresan los datos como porcentaje de actividad de control con cisplatino usado como control positivo. La inducción de la apoptosis mediante cisplatino 50 µM se define de manera arbitraria como 100 unidades de cisplatino (100 UCP).

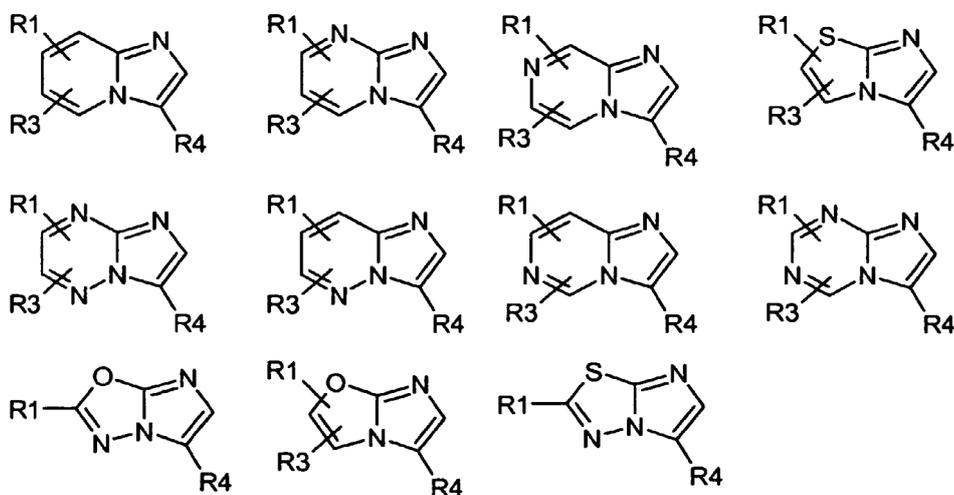
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

en la que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de



10

en los que

15

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

20

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

25

R6 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R7 es -W-Y,

30

W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarileno está sustituido opcionalmente con R8,

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

35

Y es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con R9,

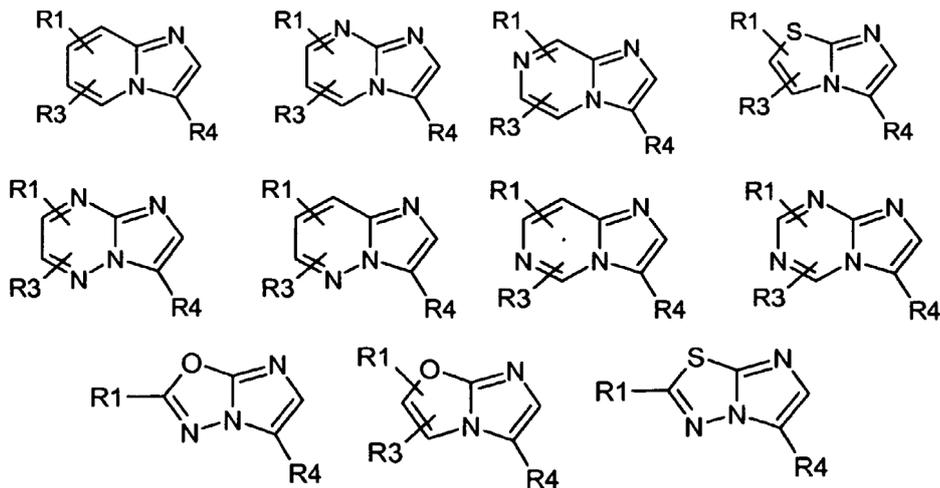
R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4;

5 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de

10



15 en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

20

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

25

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

30

R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

W es triazolileno, pirazolileno, oxadiazolileno o imidazolileno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R8,

35

R8 es alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

Y es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

40

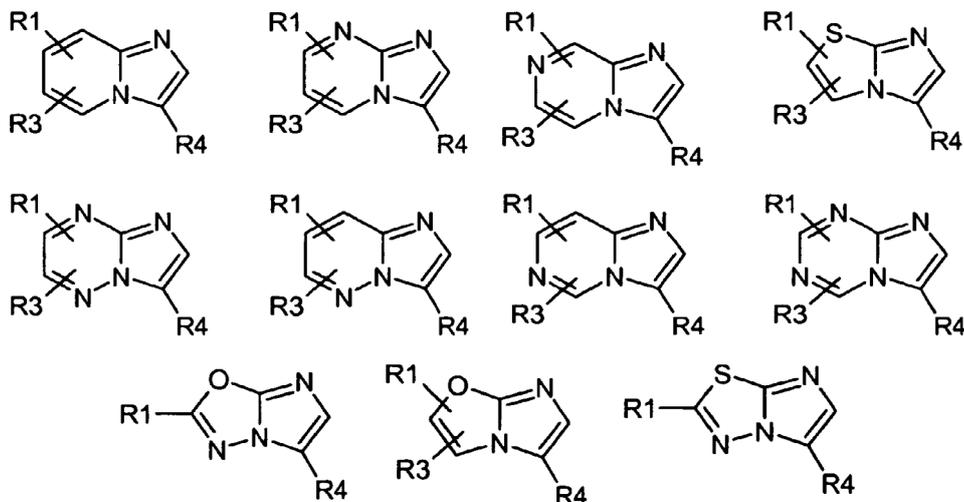
R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4;

45 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de

50



5 en los que

10 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo C3-7, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, cicloalcoxilo C3-7, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10

R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7,

15 R3 es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno,

R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,

R5 es alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

20 R6 es hidrógeno o metilo,

R7 es -W-Y,

25 W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno, 1,2,4-oxadiazolileno o imidazolileno,

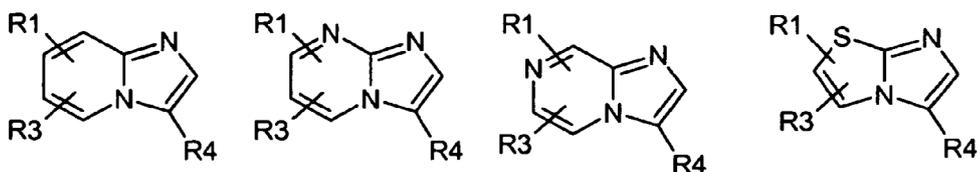
Y es fenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,

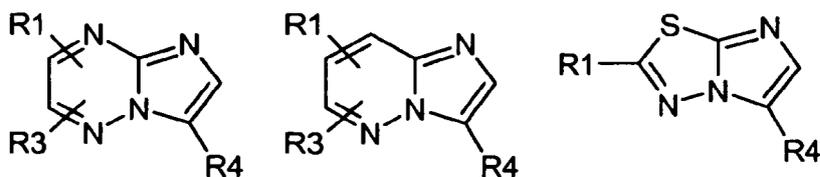
30 R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

35 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

40 4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 en el que el anillo B y el imidazol con el que está condensado forman un sistema de anillos seleccionado de





en los que

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, -SR2, amino, trifluorometilo, ciano, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxilo C1-4, mono o dialquilamino C1-4, mono o dialquilaminocarbonilo C1-4, -C(NH)NH2, -C(O)NH2 o -C(O)OR10
- 10 R2 es alquilo C1-4,
R3 es hidrógeno o halógeno,
R4 es fenilo sustituido con R5, fenilo, tienilo, piridinilo, oxazolilo o tiazolilo no sustituido,
- 15 R6 es hidrógeno,
R7 es -W-Y,
W es 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno,
- 20 Y es fenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con R9,
- 25 R9 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
R10 es hidrógeno o alquilo C1-4,

30 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.

5. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 seleccionado del grupo consistente en

- 35 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
40 7-fenil-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
3-fenil-2-(4-[[4-(3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 45 6-bromo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
6-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
8-metil-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 50 3-(4-fluorofenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
5-fenil-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 55 5-fenil-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
6-bromo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
8-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;

- 3-(3-fluorofenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 5 3-(4-metoxifenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 3-piridin-4-il-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-(2-tienil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 10 3-(4-fluorofenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 7-metil-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 15 3-(4-metoxifenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 6-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 6-fluoro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 20 6-yodo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 7-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 25 8-bromo-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 8-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazina;
- 8-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazina;
- 30 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 35 (2E)-but-2-enodioato de 3-fenil-2-[4-((4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo
- 3-fenil-2-(4-[[4-(3-piridin-2-il-pirazol-5-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 40 6-cloro-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-metoxi-3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 45 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboximidamida;
- 2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-(3-tienil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-(2-tienil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 50 3-piridin-4-il-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazina;
- 55 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;
- 2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-3-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-fenil-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamida;
- 60 3-(2-fluorofenil)-2-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 6-4-[[4-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)-5-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 65 5-(1,3-oxazol-2-il)-6-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;

- 6,8-difluoro-3-fenil-2-[4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-metil-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 5 2-metil-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 2-(metilsulfanil)-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 10 5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- (2Z)-but-2-enodioato de 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo ;
- 15 7-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-etil-5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 20 6-bromo-3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 6-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina;
- 25 7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 30 5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 3-fenil-2-[4-({4-[3-piridin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 35 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 5-fenil-6-[4-({4-[5-(piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 40 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 45 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina;
- 50 8-metoxi-2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 55 6-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 7-metoxi-2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina;
- 60 6-metil-2-[4-({4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 65

- 2-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 5 2-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 6-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 10 6-[4-({4-[5-(5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 2-[4-({4-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 15 2-[4-({4-[5-(5-cloropiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(pirimidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 20 3-fenil-2-[4-({4-[5-(pirimidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 25 3-fenil-2-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 5-fenil-6-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 30 5-fenil-6-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 6-metil-3-fenil-2-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 35 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 40 5-fenil-6-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 5-fenil-6-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 45 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 50 2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina;
- 2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 55 6-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-5-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina;
- 60 2-[4-({4-[5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 65 6-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina;

- 5-fenil-6-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 5-fenil-6-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 5 3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-[5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 6-metil-3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina;
- 10 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 15 7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 5-fenil-6-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 20 5-fenil-6-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 3-fenil-2-[4-({4-[5-(1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 25 3-fenil-2-[4-({4-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 5-fenil-6-[4-({4-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 5-fenil-6-[4-({4-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 30 3-fenil-2-[4-({4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-[4-({4-(5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 35 3-fenil-2-[4-({4-(5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 3-fenil-2-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo;
- 3-fenil-2-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo;
- 40 6-metil-3-fenil-2-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina;
- 7-cloro-3-fenil-2-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina;
- 45 3-fenil-2-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 5-fenil-6-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol;
- 5-fenil-6-[4-({4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 50 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo;
- ácido 3-fenil-2-[4-({4-[5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico;
- 55 metoxi[5-fenil-6-(4-({4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]metanol; y
- 60 ácido 5-fenil-6-(4-({4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il}metil)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico;
- o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de dicho tautómero o dicho estereoisómero.
- 65

6. Compuesto, tautómero del mismo o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
- 5 7. Compuesto, tautómero del mismo o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un tautómero de dicho compuesto o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.
- 10
8. Compuesto, tautómero del mismo o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un tautómero de dicho compuesto o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento del cáncer.
- 15
9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, tautómero de dicho compuesto o estereoisómero de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un compuesto auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 20
10. Combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados de los compuestos, tautómeros de dichos compuestos, o estereoisómeros de dichos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, tautómeros o estereoisómeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes anticancerígenos quimioterápicos y agentes anticancerígenos específicos de diana.
- 25
11. Uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de neoplasia benigna o maligna.
- 30
12. Uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de una composición farmacéutica para la tratamiento de neoplasia benigna y/o maligna.
- 35
13. Uso de un compuesto, o un tautómero de dicho compuesto, o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o estereoisómero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.
- 40