

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 430**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08838625 .5**

96 Fecha de presentación: **15.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2212323**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2010**

54

Título: **Derivados de imidazo[1,2-A]piridina útiles como inhibidores de ALK**

30

Prioridad:

17.10.2007 EP 07118726

12.02.2008 EP 08151336

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

21.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

21.12.2012

73

Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

LICHTSTRASSE 35

4056 BASEL, CH

72

Inventor/es:

SHAW, DUNCAN;

LEBLANC, CATHERINE;

LIZOS, DIMITRIOS;

RITCHIE, CATHY;

FURMINGER, VIKKI;

LEWIS, SARAH;

HORNSPERGER, BENOIT;

STIEFL, NIKOLAUS, JOHANNES y

WEILER, SVEN

74

Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 393 430 T3

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

Derivados de imidazo[1,2-A]piridina útiles como inhibidores de ALK

5 Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias tales como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática; cáncer; enfermedades musculares tales como atrofas musculares y distrofias musculares, y trastornos esqueléticos sistémicos tales como osteoporosis.

El documento WO 04/013138 se refiere a derivados de imidazopiridina que son inhibidores de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante, ("TGF")-β, a métodos para su preparación y a su uso en medicina.

En aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:

- 10 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]piridina;
 3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida;
 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina;
 3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida;
 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina;
- 15 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina;
 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina;
 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-nicotinonitrilo;
 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzaldehído;
 éster etílico del ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzoico;
- 20 éster etílico del ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzoico;
 éster etílico del ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzoico;
 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il}-N-metil-benzamida;
 N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;
 N-metil-3-[3-(2-m-tolil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;
- 25 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il}-fenilamina;
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]piridina;
 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]piridina;
 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzaldehído;
 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]piridina;
- 30 7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina;
 N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;
 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]piridina;
 3-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il)-benzamida;

- 2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-fenol;
- 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 5 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
- N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etan-1,2-diamina;
- 7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 10 N'-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina;
- N,N-dimetil-N'-(4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
- N,N-dimetil-N'-(4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
- [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-amina;
- [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-{4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-amina;
- 15 {3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-etil-amina;
- N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- N-(2-dimetil-amino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- (4-metil-piperazin-1-il)-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-metanona;
- 20 N-(4-hidroxi-ciclohexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida;
- 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida;
- [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- [4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- 25 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
- 4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
- 4-(3-(2-furanil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
- 4-{3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino}-ciclohexanol;
- [4-[3-(2-etoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- 30 [2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- 3,6-Bis-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-N-metil-benzamida;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

5 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-acetamida;

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-metil-benzamida;

10 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-metan-sulfonamida;

(1RS,3RS)-3-[3-(2-cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol; y

(1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-butil-amino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol.

15 A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" debe entenderse que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos de la fórmula I que contienen un centro básico pueden formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiaácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico ó ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico, ácido etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico o ácido p-toluensulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos. Solvatos farmacéuticamente aceptables son en general hidratos.

Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, N-metil-glutamina, piperazina, trietanol-amina o trometamina. Estas sales pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos. Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre pueden convertirse en la forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en la forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I pueden recuperarse a partir de mezclas de reacción y purificarse de una manera convencional. Pueden obtenerse isómeros, tales como enantiómeros, de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a

partir de materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y, por tanto, existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas. En casos en los que existan centros asimétricos adicionales, la presente invención también abarca tanto

5 isómeros ópticamente activos individuales así como las mezclas, por ejemplo, mezclas diaestereoméricas, de los mismos.

La invención incluye todas esas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales, o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

10 Puesto que los compuestos de la invención pretenden usarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferiblemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos el 60% pura, más adecuadamente al menos el 75% pura y preferiblemente al menos el 85%, especialmente al menos el 98% pura (el % es sobre una base de peso por peso). Pueden utilizarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones

15 menos puras de los compuestos deben contener al menos el 1%, más adecuadamente al menos el 5% y preferiblemente del 10 al 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Los

20 ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, por ejemplo, ^2H y ^3H , carbono, por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, por ejemplo, ^{36}Cl , flúor, por ejemplo, ^{18}F , yodo, por ejemplo, ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, por ejemplo, ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, por ejemplo, ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre, por ejemplo, ^{35}S .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

25 son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado

35 anteriormente utilizado.

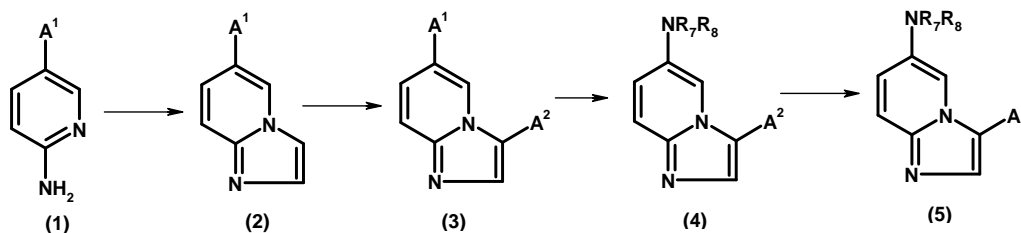
Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona o d_6 -DMSO.

Síntesis

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante las rutas sintéticas generales a continuación, de las cuales se describen ejemplos específicos en más detalle en los ejemplos.

40

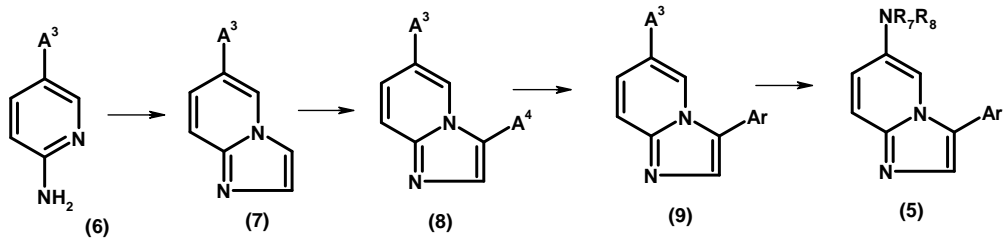
Esquema 1



en el que A^1 y A^2 son átomos de halógeno diferentes, R^7 y R^8 son tal como se definen anteriormente, Ar es el anillo aromático de 6 miembros sustituido según la fórmula I y los compuestos de fórmula (5) son compuestos de fórmula I en los que R^2 es NR^7R^8 y R^3 es H. Los compuestos específicos deseados pueden prepararse seleccionando los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

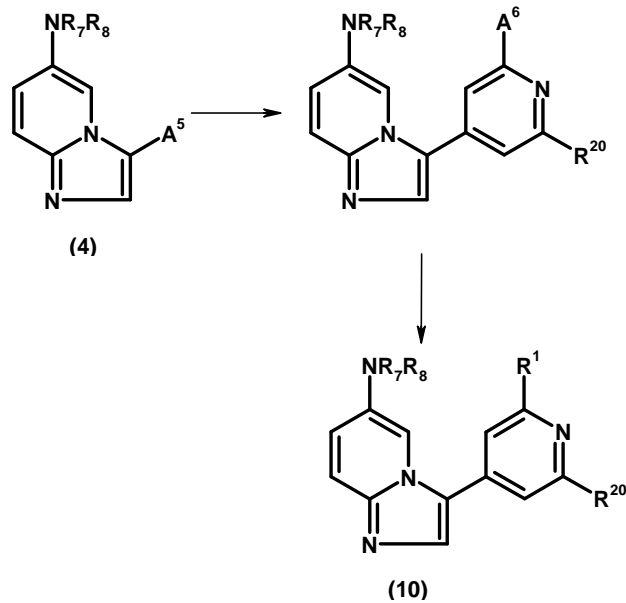
45

Esquema 2



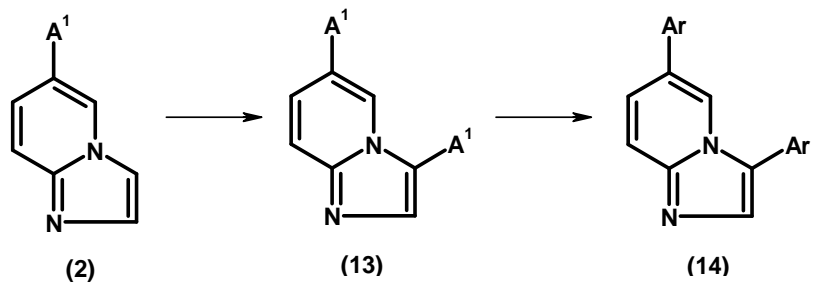
5 en el que A^3 y A^4 son átomos de halógeno diferentes, y R^7 , R^8 y Ar son tal como se definen anteriormente. De nuevo, los compuestos específicos deseados pueden prepararse seleccionando los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Esquema 3



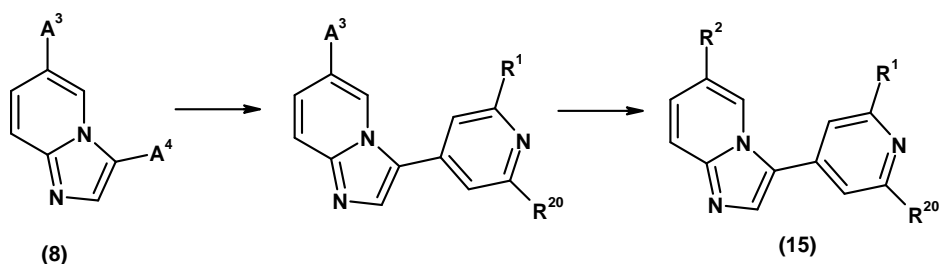
10 Los compuestos de fórmula (10), que son compuestos según la fórmula I en los que R^2 es NR^7R^8 , R^3 es H y X es N, pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula (4) según el esquema 3. En este esquema, A^5 y A^6 son cada uno independientemente átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y R^1 , R^7 , R^8 y R^{20} son tal como se definen anteriormente.

Esquema 4



15 Los compuestos de fórmula (14), que son compuestos de fórmula I en los que R^2 es el mismo grupo que Ar definido anteriormente y R^3 es H, pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula (2) según el esquema 4. En este esquema, A^1 y Ar son tal como se definen anteriormente.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula (15), que son compuestos de fórmula I en los que X es N y R³ es H, pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula (8) según el esquema 5. En este esquema, A³, A⁴, R¹, R² y R²⁰ son tal como se definen anteriormente.

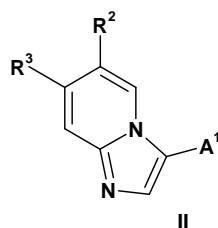
- 5 Los esquemas anteriores muestran la síntesis de compuestos de fórmula I en los que R² es distinto de H y R³ es H. Sin embargo, el experto apreciará que pueden sintetizarse compuestos de fórmula I en los que R³ es distinto de H utilizando rutas sintéticas análogas mediante el uso de los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. De manera similar, pueden sintetizarse compuestos de fórmula I en los que X es CR⁴ utilizando rutas sintéticas análogas mediante el uso del reactivo de fenilo apropiado en lugar del reactivo de piridinilo.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descritas en detalle en los ejemplos o modificaciones de las mismas. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuado para las transformaciones que están efectuándose. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consecuente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces un juicio para
- 15 modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular con respecto a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diversos sustituyentes sobre los productos intermedios sintéticos y los productos finales mostrados en los esquemas de reacción anteriores pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados donde se requiera tal como entiende un experto en la técnica, o en formas precursoras que posteriormente puedan elaborarse para dar sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la técnica. También pueden añadirse los sustituyentes en diversas etapas a través de toda la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, pueden emplearse manipulaciones de grupos funcionales comúnmente usadas para transformar un producto intermedio en otro producto intermedio, o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o de una cetona en un alcohol; la conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También pueden añadirse sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que proporcionan ejemplos y referencias para la bibliografía primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente usadas en la técnica de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5^a edición, Wiley y Chichester, Editores (2001); Comprehensive Organic transformations, Larock, Editor, VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group transformations, Katritzky *et al.*, (editores de series), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost y Fleming (editores de series), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Pueden seleccionarse múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de manera que cada uno de estos grupos protectores o bien pueda eliminarse sin la eliminación de otros grupos protectores en la misma molécula, o bien varios grupos protectores pueden eliminarse usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Un informe con autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999).

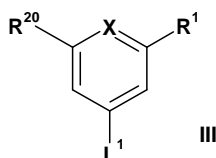
Como aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

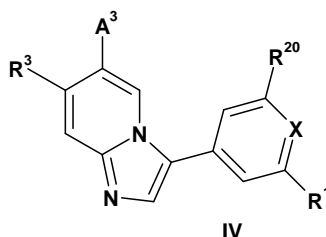


en la que R^2 y R^3 son tal como se definen en cualquier parte anteriormente y A^1 es un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula III:



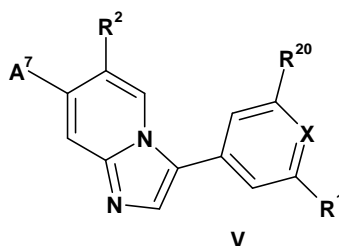
5 en la que X, R^1 y R^{20} son tal como se definen en cualquier parte anteriormente y L^1 es un grupo ácido borónico o anhídrido borónico; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



10 en la que X, R^1 , R^3 y R^{20} son tal como se definen en cualquier parte anteriormente y A^3 es un átomo de halógeno, con un compuesto que tiene la fórmula R^2L^2 , en la que R^2 es tal como se define en cualquier parte anteriormente y L^2 es un grupo ácido borónico o anhídrido borónico; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



15 en la que X, R^1 , R^2 y R^{20} son tal como se definen en cualquier parte anteriormente y A^7 es un átomo de halógeno, con un compuesto que tiene la fórmula R^3L^3 , en la que R^3 es tal como se define en cualquier parte anteriormente y L^3 es un grupo ácido borónico o anhídrido borónico.

Los agentes de la invención actúan como inhibidores de cinasa tipo activina ("ALK")-5. Al menos muchos de estos compuestos también actúan como inhibidores de ALK-4.

20 TGF- β 1 es el miembro prototípico de una familia de citoquinas que incluye TGF- β , activinas, inhibinas, proteínas morfogénicas óseas y sustancia inhibidora mulleriana, que señalizan a través de una familia de receptores serina/treonina cinasa transmembrana individuales. Estos receptores pueden dividirse en dos clases, los receptores tipo I o cinasa tipo activina (ALK) y los receptores tipo II. Los receptores ALK se distinguen de los receptores tipo II en que los receptores ALK (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios serina/treonina cinasa que son muy homólogos entre los receptores tipo I, y (c) comparten un motivo de secuencia
25 común denominado dominio GS, que consiste en una región rica en residuos de glicina y serina. El dominio GS está

en el extremo amino-terminal del dominio de cinasa intracelular y es crítico para la activación por parte del receptor tipo II. Varios estudios han demostrado que la señalización de TGF- β requiere tanto del receptor ALK como del receptor tipo II. Específicamente, el receptor tipo II fosforila el dominio GS del receptor tipo I para TGF- β , ALK5, en presencia de TGF- β . A su vez, ALK5, fosforila las proteínas citoplásmicas smad2 y smad3 en dos serinas carboxi-
 5 terminales. Las proteínas smad fosforiladas se translocan al núcleo y activan genes que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por tanto, compuestos preferidos de esta invención son selectivos en que inhiben el receptor tipo I.

Las activinas transducen señales de una manera similar a TGF- β . Las activinas se unen a serina/treonina cinasa, el receptor de activina tipo II (ActRIIB), y el receptor tipo II activado hiperfosforila residuos de serina/treonina en la
 10 región GS de ALK4. A su vez, ALK4 activada fosforila Smad2 y Smad3. La formación consiguiente de un complejo de hetero-Smad con Smad4 da como resultado la regulación inducida por activina de la transcripción génica.

La activación del eje de TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular son contribuyentes tempranos y persistentes al desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular. Border W.A., *et al.*, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. Además, TGF- β 1 desempeña un papel en la formación fibronectina e inhibidor del activador del plasminógeno-1, componentes de depósitos escleróticos, a través de la acción de la fosforilación de smad3 por parte del receptor de TGF- β 1, ALK5. Zhang Y. *et al.*, Nature, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T. *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9.
 15

La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es una causa principal de sufrimiento y muerte, y un contribuyente importante al coste de la atención sanitaria. Se ha implicado a TGF- β 1 en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A. *et al.*, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. TGF- β 1 se eleva en glomerulonefritis aguda y crónica, Yoshioka K. *et al.*, Lab. Invest., 1993; 68(2), 154-63, nefropatía diabética, Yamamoto, T., *et al.*, PNAS 90, 1814-1818., rechazo de aloinjerto, nefropatía por VIH y nefropatía inducida por angiotensina, Border W.A. *et al.*, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. En estas enfermedades, los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de pruebas sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. En primer lugar, puede inducirse que glomérulos normales, células mesangiales y células no renales produzcan proteína de matriz extracelular e inhiban la actividad proteasa mediante TGF- β 1 exógeno *in vitro*. En segundo lugar, anticuerpos neutralizantes contra TGF- β 1 pueden prevenir la acumulación de matriz extracelular en ratas nefríticas. En tercer lugar, ratones transgénicos con TGF- β 1 o la transfección *in vivo* del gen de TGF- β 1 en riñones de ratas normales dieron como resultado el rápido desarrollo de glomerulosclerosis. Kopp J.B., *et al.*, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991-1003. Por tanto, la inhibición de la actividad de TGF- β 1 está indicada como intervención terapéutica en enfermedad renal crónica.
 20
 25
 30

TGF- β 1 y sus receptores aumentan en vasos sanguíneos lesionados, y están indicados en la formación de la neointima tras angioplastia de balón, Saltis J. *et al.*, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3), 193-200. Además, TGF- β 1 es un potente estimulador de la migración de células de músculo liso ("SMC") *in vitro*, y la migración de células de músculo liso en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de aterosclerosis y reestenosis. Además, en un análisis multivariado de los productos celulares endoteliales contra el colesterol total, el receptor de TGF- β 1, ALK5, se correlacionaba con el colesterol total (P < 0,001), Blann A.D. *et al.*, Atherosclerosis, 1996; 120 (1-2), 221-6. Adicionalmente, SMC derivadas de lesiones ateroscleróticas humanas tienen una razón de ALK5/receptor de TGF- β tipo II aumentada. Debido a que TGF- β 1 se sobreexpresa en lesiones vasculares fibroproliferativas, se permitiría que células variantes del receptor-I crecieran de una forma lenta, pero incontrolada, mientras que se sobreproducen componentes de la matriz extracelular, McCaffrey T.A. *et al.*, Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 se inmunolocalizó en macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróticas en las que se produce síntesis de matriz activa, lo que sugiere que macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión génica de matriz en la remodelación aterosclerótica por medio de un mecanismo dependiente de TGF- β . Por tanto, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 también está indicada en aterosclerosis y reestenosis.
 35
 40
 45

La fibrosis hepática es el resultado de una respuesta de cicatrización de heridas desequilibrada a la lesión hepática crónica desencadenada por varios agentes, tales como virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunitarias. En última instancia, la fibrosis hepática podría conducir a cirrosis potencialmente moral y a cáncer de hígado (véase la revisión del artículo por Gressner *et al.* (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99).
 50

Se sabe que varias rutas de señalización celular se alteran después de la lesión hepática crónica. Está bien documentado que la señalización de TGF- β , sus receptores y proteínas de señalización Smad asociadas están presentes en los tipos de células implicadas en fibrogénesis. Se ha encontrado que los niveles circulantes de TGF- β están elevados en varios modelos animales de enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. Ratones transgénicos con sobreexpresión de TGF β 1 desarrollan fibrosis en múltiples órganos, incluyendo hígado, riñón, pulmones y corazón. Resulta evidente que está implicada una señalización de TGF- β elevada en todos los tipos de
 55

enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. Esta noción se ha validado adicionalmente en varios estudios utilizando inhibidores de TGF- β en modelos de fibrosis. TGF- β media su señal uniéndose a dos receptores serina/treonina cinasa, TGF β RII y ALK5. La expresión de un TGF β RII dominante negativo mostró efectos beneficiosos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (véase Qi *et al.* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9 y Nakamura *et al.* (2000) Hepatology 32: 247-55). La inhibición de la expresión de TGF β utilizando un enfoque antisentido también redujo la fibrosis hepática inducida por el ligamiento del conducto biliar (véase Arias *et al.* (2003), BMC Gastroenterol. 3: 29). Recientemente, un inhibidor de molécula pequeña de ALK5, GW6604, cuando se administró terapéuticamente a la rata, tuvo un efecto significativo en el tratamiento de la fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina. Es muy notorio que GW6604 previno el 40% de la tasa de mortalidad e inhibió el depósito de matriz extracelular en un 60%, una medición clave para la fibrosis. De manera importante, no se observaron efectos secundarios obvios durante las 3 semanas de tratamiento con GW6604 (véase De Gouville *et al.* (2005), Br. J. Pharmacol. 145: 166-77). Tomados juntos, estos estudios sugieren que la inhibición de la señalización de TGF β podría ser un tratamiento eficaz para enfermedades fibróticas hepáticas.

TGF- β 1 también está indicado en la reparación de heridas. Se han usado anticuerpos neutralizantes frente a TGF- β 1 en varios modelos para ilustrar que la inhibición de la señalización de TGF- β 1 es beneficiosa para restablecer la función después de la lesión mediante la limitación de la formación excesiva de cicatrices durante el proceso de cicatrización. Por ejemplo, anticuerpos neutralizantes frente a TGF- β 1 y TGF- β 2 redujeron la formación de cicatrices y mejoró la citoarquitectura de la neodermis mediante la reducción del número de monocitos y macrófagos, así como mediante la disminución de la deposición dérmica de fibronectina y colágeno en ratas, Shah M., *J. Cell. Sci.*, 1995,108, 985-1002. Además, anticuerpos frente a TGF- β también mejoran la cicatrización de heridas de la córnea en conejos, Moller-Pedersen T., *Curr. Eye Res.*, 1998,17, 736-747, y aceleran la cicatrización de heridas de úlceras gástricas en la rata, Ernst H., *Gut*, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren fuertemente que la limitación de la actividad de TGF- β sería beneficiosa en muchos tejidos, y sugieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de TGF- β se beneficiaría mediante la inhibición de las rutas de señalización de smad2 y smad3.

TGF- β también está implicado en adhesiones peritoneales, Sand G.M., *et al.*, *Wound Repair Regeneration*, nov.-dic. de 1999, 7(6), 504-510. Por tanto, inhibidores de ALK5 serían beneficiosos para prevenir adhesiones fibróticas peritoneales y subdérmicas tras procedimientos quirúrgicos.

TGF- β también está implicado en el fotoenvejecimiento de la piel (véase Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., *Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing*, *Archives of Dermatology*, 138(11): 1462-1470, noviembre de 2002, y Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for citokines and integrins in hairless mouse skin-modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3):137-144, marzo de 1998).

La señalización de TGF- β también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (véase Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., *Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary lung hypertension to transforming growth factor-beta (1) and bone morphogenetic proteins*. *Circulation*. 14 de agosto de 2001; 104(7): 790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., *Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis*. *Curr Opin Pharmacol*. 28 de abril de 2006).

Los niveles de TGF- β 1 están aumentados en modelos animales de hipertensión pulmonar (Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. *Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and lung hypertension*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. Julio de 2003; 285(1): L209-21). Otros estudios han sugerido que TGF- β 1 derivado de células endoteliales pulmonares puede estimular el crecimiento de células de músculo liso vascular pulmonar, lo que puede subyacer a la muscularización potenciada observada en la vasculatura pulmonar de individuos con hipertensión pulmonar (Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. *Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 14 de abril de 2006). Por tanto, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 está indicada como intervención terapéutica en la hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, la señalización de TGF- β mal regulada también se ha implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 da como resultado la activación de Smad3 y la modulación aguas abajo de la expresión de genes implicados en el proceso fibrótico tales como el inhibidor del activador del plasminógeno-1, pro-colágeno 3A1 y factor de crecimiento de tejido conjuntivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF- β 1 y sus mediadores pro-fibróticos aguas abajo están regulados por incremento en el lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. *Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients*. *Tohoku J. Exp. Med*. Febrero de 1997; 181(2): 285-95) y en modelos animales de fibrosis pulmonar idiopática (Westergren-Thorsson G, Hernnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. *Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats*. *J. Clin. Invest*. Agosto de 1993; 92(2): 632-7).

La sobreexpresión transitoria de TGF-β1 activo en pulmones murinos, utilizando transferencia génica mediada por vector adenoviral, dio como resultado fibrosis pulmonar progresiva en ratones de tipo natural, mientras que no se observó fibrosis en los pulmones de los ratones deficientes en Smad3 hasta 28 días después de la exposición a TGF-β1 (Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung Res.* Abril-mayo de 2002; 28(3): 233-50. Por tanto, la inhibición de la activación por TGF-β1 de ALK5 también está indicada para la fibrosis pulmonar.

TGF-beta 1 también puede estar implicado en tumores y, por tanto, los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, angiogénesis, metástasis, tumores, por ejemplo, en el tratamiento y/o la prevención de la progresión tumoral.

La señalización de activina y la sobreexpresión de activina están vinculadas a trastornos patológicos que implican acumulación de matriz extracelular y fibrosis (por ejemplo, Matsuse, T. *et al.*, *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 13:17-24 (1995); Inoue, S. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996); De Bleser *et al.*, *Hepatology* 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., *et al.*, *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. *et al.*, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998); Munz, B. *et al.*, *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)), respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001), caquexia o consunción (Matzuk M. M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 10: 531-543 (1996); Cipriano, S. C. *et al.*, *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)), enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. *et al.*, *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. *et al.*, *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. *et al.*, *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. *et al.*, *Nat. Med.* 8: 1115-1121 (2002)) e hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. *et al.*, *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Los estudios han demostrado que TGF-β y activina pueden actuar sinérgicamente para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. *et al.*, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

Por tanto, se deduce que la inhibición de la fosforilación por ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 mediante los agentes de la invención puede ser útil para tratar y prevenir trastornos que implican estas rutas de señalización.

La señalización de activina está implicada también en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de activina A en muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial demostró una fuerte expresión de activina A en el epitelio metaplásico, células de músculo liso hiperplásicas, células descamadas y macrófagos alveolares. Arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria mostraron abundante activina A inmunoreactiva en células de músculo liso. Estos hallazgos sugieren un papel potencial para este factor de crecimiento, activina A, en la patogénesis de la remodelación del tejido pulmonar asociada con fibrosis pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar (Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* Marzo de 1996; 148(3): 707-13). Un aumento en los fibroblastos y en el tejido conjuntivo asociado es una característica de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad de los fibroblastos pulmonares humanos (HFL1), en particular con respecto a la proliferación y a su diferenciación en miofibroblastos, por tanto la activina A tiene efectos potenciales sobre la proliferación de fibroblastos pulmonares y su diferenciación en miofibroblastos, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en fibrosis e hipertensión pulmonar (Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12 de noviembre de 1996; 228(2): 391-6). La inducción de fibrosis pulmonar mediada por exposición a bleomicina en ratas da como resultado la expresión regulada por incremento de la activina A en macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detectó en fibroblastos acumulados en la zona fibrótica. La administración de folistatina, un antagonista de la señalización de activina, a ratas tratadas con bleomicina redujo de una manera significativa el número de macrófagos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar y redujo el contenido en proteína. La folistatina redujo notablemente el número de células infiltrantes, mejoró la destrucción de la arquitectura pulmonar y atenuó la fibrosis pulmonar (Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 de septiembre de 2005; 172(6): 713-20).

Por tanto, la inhibición de la señalización de activina por medio de la inhibición de ALK4 también puede ser beneficiosa para el tratamiento de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.

Se ha demostrado recientemente que la reducción de la señalización de TGF-β, a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración de mineral de la matriz ósea, así como la masa ósea, lo que permite que el hueso resista mejor las fracturas. Estos resultados sugieren que la reducción de la señalización de TGF-β podría considerarse como un objetivo terapéutico para tratar trastornos óseos. (Balooch G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 27 de diciembre de 2005; 102(52): 18813-8). Por tanto, la inhibición de la activación por TGF-β1 de ALK5 también está indicada para aumentar la concentración de la densidad mineral y el contenido de hueso, y

puede utilizarse para tratar una amplia variedad de estados, incluyendo, por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas y otros trastornos en los que la baja densidad mineral ósea es un signo característico de la enfermedad.

Considerando su inhibición de receptores de ALK-5 y/o ALK-4, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de estados mediados por los receptores de ALK5 y/o ALK-4. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por tanto, según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de agentes de la invención en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o estado mediado por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4.

Las enfermedades o estados mediados por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición a fármacos, nefropatía asociada con VIH, necropatía del trasplante, fibrosis hepática debida a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, reestenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización de la córnea, vitreorretinopatía proliferativa, formación de queloides o cicatrices hipertróficas o excesivas en la dermis que se produce durante la cicatrización de heridas resultantes de traumatismos o de heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, fibrosis inducida por radiación, trombosis y estados óseos tales como osteopenia y osteoporosis, que están asociados con agotamiento o resorción de calcio aumentado, o en los que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso.

Las enfermedades o estados mediados por la inhibición de ALK-5 incluyen en particular enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en la que la fibrosis sea un componente principal, incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis de riñón, fibrosis de pulmón y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de la hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anómala, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica). También debe entenderse que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que presentan síntomas de jadeo y a los que se les diagnostica o puede diagnosticarse como "lactantes sibilantes", una categoría de pacientes establecida de preocupación médica principal y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome del lactante sibilante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se pondrá en evidencia por una frecuencia o gravedad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático o broncoconstrictor agudo, una mejora en la función pulmonar, o hiperreactividad de las vías respiratorias mejorada. Además puede ponerse en evidencia por un requisito reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 am, es decir, en un momento normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia sintomática contra el asma previamente administrada.

Otras enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias obstructiva crónica (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también puede aplicarse al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen neumoniosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente

ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

5 Preferiblemente, la enfermedad o estado mediado por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4 es hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, enfermedades musculares, cáncer u osteoporosis.

10 La hipertensión pulmonar que va a tratarse según la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); hipertensión pulmonar primaria familiar; hipertensión pulmonar primaria esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad congénita del corazón, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración desordenada durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, enfermedad drepanocítica, otros trastornos de la coagulación, tromboémbolos crónicos, enfermedad del tejido conjuntivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

20 La hipertensión pulmonar que va a tratarse según la invención es lo más particularmente hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración desordenada durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolo-capilar, pero especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis de pulmón incluye fibrosis pulmonar idiopática en particular.

25 Los compuestos de la presente también pueden utilizarse para tratar enfermedades musculares, incluyendo atrofas musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura escapulohumeral o pélvica, distrofia facioescapulohumeral), sarcopenia y caquexia.

30 El tratamiento de enfermedades musculares tales como atrofas y distrofias musculares es una necesidad médica en gran parte insatisfecha. Existen solamente unos cuantos compuestos aprobados para el uso en trastornos musculares clasificados, principalmente en el área de la consunción muscular o caquexia inducida por cáncer o por VIH, y se utilizan unos cuantos fármacos más no indicados para estas indicaciones. Además, la mayoría de estos fármacos solamente se dirigen a la pérdida de peso y no afectan específicamente al crecimiento y la función muscular. Por tanto, existe una necesidad de terapias eficaces para el tratamiento de los deterioros funcionales asociados con enfermedades musculares relacionadas con caquexia (por ejemplo, en cáncer, VIH y COPD), atrofia por desuso, sarcopenia y distrofia.

35 La miostatina, un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF β), es un regulador negativo clave de la masa de músculo esquelético. En el ganado de doble músculo y en un cuerpo humano con hipertrofia del músculo esquelético, se detectaron diferentes mutaciones en el gen de miostatina (McPherron *et al.* (1997) *Nature* 387: 83-90; Schuelke *et al.* (2004) *N. Engl. J. Med.* 350: 2682-2688). El importante papel de la miostatina para el crecimiento y los trastornos del músculo esquelético se confirmó en una amplia variedad de estudios *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la sobreexpresión de miostatina específica de músculo en ratones provoca una pérdida de masa muscular (Reisz-Porszasz *et al.* (2003) *AJP-Endo.* 285: 876-888), mientras que los ratones sin miostatina han aumentado su masa de músculo esquelético o han reducido su grasa corporal (Lin *et al.* (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706). Según lo anterior, la administración sistémica de miostatina induce caquexia (Zimmers *et al.* (2002) *Science* 296: 1486-1488), mientras que la inhibición de la miostatina, por ejemplo, mediante el anticuerpo neutralizante de miostatina JA16, aumenta la masa y fuerza muscular en los ratones mdx de tipo natural y distróficos (Bogdanovich *et al.* (2002) *Nature* 420: 418-421.2002; Wagner *et al.* (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846). Además, se han observado niveles elevados de miostatina en atrofas musculares tanto experimentales como clínicas, tal como en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer o cirrosis de hígado, así como en sarcopenia de ancianos y bajo tratamiento con glucocorticoides (Ma *et al.* (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; véase también Reisz-Porszasz *et al.* (2003) *AJP-Endo.* 285:876-888, y Jespersen *et al.* (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82). Estos hallazgos muestran el alto potencial de los inhibidores de miostatina como tratamientos para atrofas y distrofias musculares.

El modo de acción de la miostatina todavía está bajo investigación. Está relativamente bien establecido que la

miostatina señala a través de Smad2/3 (Lee S. J. (2004) Ann. Rev. Dev. Biol. 20: 61-86). Además, se ha demostrado que la miostatina madura actúa por medio de receptores cinasa tipo receptor de activina y activina tipo IIb (ALK) en adipocitos (Rebbarpragada *et al.* (2003) Mol. Cell. Biol. 23: 7230-7242). Sin embargo, no se describen hallazgos respectivos en células de músculo esquelético. Se cree que la miostatina inhibe la diferenciación y provoca atrofia mediante la señalización de ALK. Además, la inhibición de la señalización de ALK promueve la diferenciación de skMC y provoca hipertrofia de skMC.

La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un aumento consecuente en la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. El síndrome osteoporótico tiene múltiples facetas, abarcando trastornos primarios tales como osteoporosis posmenopáusica o relacionada con la edad, y estados secundarios que acompañan a estados patológicos o a medicamentos. Las propiedades mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa y arquitectura óseas, son determinantes críticos de la capacidad de un hueso para resistir a la fractura.

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye un agente de la invención para su uso como producto farmacéutico.

En un aspecto aún adicional, la invención incluye un método para prevenir o tratar estados óseos que están asociados con un agotamiento o resorción de calcio aumentado, o en los que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso, en el que se administra una cantidad eficaz de un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente aceptable y escindible, o una sal de adición de ácido del mismo, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En un aspecto aún adicional, la invención incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar estados óseos que están asociados con un agotamiento o resorción de calcio aumentado, o en los que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso, que comprende un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente aceptable y escindible, o una sal de adición de ácido del mismo, en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto aún adicional, la invención incluye el uso de un agente de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un estado óseo.

Los compuestos de todos los ejemplos a continuación en el presente documento tienen valores de CI_{50} inferiores a $10 \mu M$, normalmente inferiores a $1 \mu M$. Por ejemplo, los siguientes ejemplos tienen los valores de CI_{50} establecidos.

Ejemplo	CI_{50} (μM)
1.1	0,004
1.5	0,008
1.9	0,086
1.13	0,055
1.17	0,076
1.23	0,077
1.30	0,047
1.46	0,052

Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
2.2	0,108
2.7	0,281
2.12	0,147
2.18	0,057
2.20	0,097

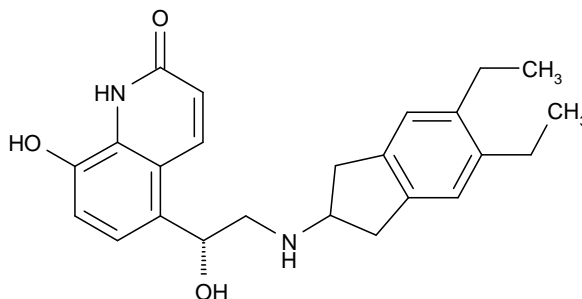
- 5 Se evalúa la actividad cinasa de ALK5 midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado [³³P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio cinasa de ALK5 humana (aminoácidos 200-503) se fusiona con una etiqueta de histidina N-terminal. La actividad cinasa de ALK5 se hace constitutiva por medio de una mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación de treonina a aspartato, ALK5 T204D), y se modifica por ingeniería genética el constructo de cinasa para que se exprese a partir de un constructo de expresión de baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D marcada con histidina expresada de manera recombinante, purificada, se disuelve a 5,4 mg/ml en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. ALK5 T204D se disuelve hasta 2,5 μg/ml en tampón de ensayo (tampón de ensayo: Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM) en el día de su uso.
- 10 Los compuestos de prueba y los compuestos de referencia se disuelven en tampón de ensayo sin DTT que contiene dimetilsulfóxido al 5% (volumen/volumen). Las soluciones madre de compuestos de prueba y de referencia se diluyen en tampón de ensayo con DTT (1,25 mM) que contiene dimetilsulfóxido al 4,5% (volumen/volumen). Se añaden 10 μl del compuesto de prueba o de referencia a los pocillos apropiados de la placa con fondo en U de 96 pocillos. Se determina la actividad enzimática total midiendo la actividad de ALK5 T204D en ausencia de
- 15 compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. Se determina la unión no específica (NSB) midiendo la actividad de ALK5 T204D en la presencia de compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. Se añaden 10 μl de disolución madre de caseína desfosforilada (la caseína desfosforilada se disuelve en ddH₂O a 20 mg/ml) por pocillo (concentración final del ensayo de 200 μg/pocillo). Se añaden 20 μl de ALK5 T204D (disolución de 2,5 μg/ml) por pocillo (concentración final del ensayo de 50 ng/pocillo). Las placas se dejan incubar a temperatura ambiente
- 20 durante 10 minutos.
- Se añaden 10 μl de mezcla de ATP al pocillo para iniciar la reacción ([³³P]ATP 0,66 nM/concentración final del ensayo de ATP no marcado 1 μM/pocillo). La mezcla de ATP se prepara tal como sigue: se disuelve ATP no marcado (3 mM) en ddH₂O y se ajusta el pH a 7,4. La concentración madre de [³³P]ATP es de 10 μCi/μl. Se añade el
- 25 volumen apropiado de [³³P]ATP a la disolución de ATP no marcado de manera que la concentración final del ensayo por pocillo es de 0,1 μCi. Tras la adición de la mezcla de ATP, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción de cinasa se termina mediante la adición de 50 μl de tampón de detección (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, EDTA 10 mM).
- Se transfieren 75 μl/pocillo de la placa de reacción a una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan mediante la adición de 50 μl de etanol al 70% (volumen/volumen) por pocillo y se incuban durante 5
- 30 minutos a temperatura ambiente. El etanol se elimina mediante aspiración por medio de una unidad colectora de vacío MultiScreen HTS (Millipore, n.º de cat.: MSVMHT500). Las placas se lavan dos veces mediante la adición de 200 μl/pocillo de ddH₂O). La placa MultiScreen-IP se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir la unión de la caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavan tres veces mediante la adición de 200 μl/pocillo de disolución de ácido fosfórico 100 mM, y se retira cuidadosamente la junta de la parte posterior de la
- 35 placa MultiScreen-IP y se seca en el horno durante 30 minutos. Se sella la parte posterior de la placa MultiScreen-IP, se añaden 50 microlitros de Microscint™20, entonces se sellan las placas en la parte superior y se detecta la caseína radiomarcada y se cuantifica en un lector de placas TopCount™ utilizando el protocolo de centelleo de ³³P.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con otras

sustancias farmacológicas, tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes o antitusivas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio de reducción de la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con una o más sustancias farmacológicas diferentes en una composición farmacéutica fija, o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la(s) otra(s) sustancia(s) farmacológica(s).

Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor de glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB₄, tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en los documentos US 5451700 y WO 04/108720; antagonistas de LTD₄, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]-etil]-amino]-etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan[®] - AstraZeneca); inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo[®] GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345 así como los descritos en los documentos WO 98/18796 y WO 03/39544. Agonistas de A_{2a} tales como los descritos en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y antagonistas de A_{2b} tales como los descritos en los documentos WO 02/42298 y WO 03/042214.

Tales fármacos broncodilatadores incluyen agonistas del receptor adrenérgico beta-2. Los agonistas del receptor adrenérgico beta-2 adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente formoterol, carmoterol, GSK159797 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 0075114, documento que se incorpora en el presente documento como referencia, preferiblemente compuestos de los ejemplos del mismo, especialmente un compuesto de fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 04/16601, o de fórmula I del documento WO 04/087142. Los agonistas del receptor adrenérgico β -2 adecuados adicionales incluyen compuestos, tales como los descritos en y también compuestos de los documentos EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO

93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 5 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.

Tales fármacos broncodilatadores también incluyen otros agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776, pero también los descritos en los documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, 10 WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del receptor adrenérgico beta-2 / antagonistas muscarínicos dobles, tales como los dados a conocer en los documentos US 15 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetindeno, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina y 20 tefenadina, así como las dadas a conocer en los documentos WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Según una realización adicional de la invención, los agentes de la invención pueden emplearse como adjuntos o adyuvantes para otra terapia, por ejemplo, una terapia que usa un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en la terapia de osteoporosis, en particular a terapia que emplea calcio, una calcitonina o un análogo o derivado de la misma, por ejemplo, calcitonina de salmón, de anguila o humana, una hormona esteroidea, por ejemplo un 25 estrógeno, un agonista parcial de estrógeno, o una combinación de estrógeno-gestágeno, un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), por ejemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, tibolona (Livial A), vitamina D o un análogo de la misma o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH, por ejemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ o PTS 893.

Según lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesita, un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tal como se describe anteriormente en el presente documento. En otro aspecto, la invención proporciona un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tal como se describe anteriormente en el presente documento, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad 35 obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa; por vía tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de la fiebre del heno; o, preferiblemente, mediante inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. En particular, los agentes de la invención pueden administrarse como una formulación inhalable para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma. 40

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en forma libre o en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. Tales composiciones 45 pueden prepararse utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones de aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones de polvo seco.

Cuando la forma inhalable del principio activo es una composición de aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol dotado de una válvula adaptada para administrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 µl, por ejemplo, de 25 a 50 µl, de la composición, es decir, un dispositivo conocido como inhalador de dosis medida. Los expertos en la técnica de terapia de inhalación conocen bien tales viales de aerosol adecuados y los procedimientos para contener dentro de los mismos composiciones de aerosol bajo presión. Por ejemplo, una composición de aerosol puede administrarse a partir de un bote recubierto, por ejemplo tal como se describe en el documento EP-A- 55 0642992. Cuando la forma inhalable del principio activo es una dispersión nebulizable acuosa, orgánica o

acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional, tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, desde 1 hasta 50 ml, comúnmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador manual, denominado algunas veces inhalador de niebla suave o de pulverización suave, por ejemplo, un dispositivo controlado electrónicamente, tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, de 10 a 100 μ l, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del principio activo es la forma particulada finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para administrar polvo seco a partir de una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B), o un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis (MDPI) adaptado para administrar, por ejemplo, de 3 a 25 mg de un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por accionamiento. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayude a proteger frente al deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos dados a conocer en los documentos US 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZERTM), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALERTM), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALERTM) y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALERTM).

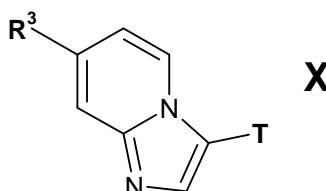
La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de este tipo en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de este tipo en forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de este tipo en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la puesta en práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, del efecto deseado y del modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, normalmente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de fórmula X:

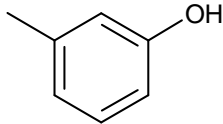
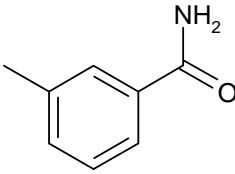
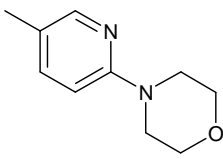
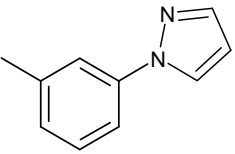
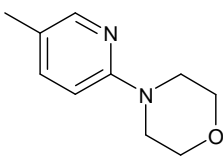
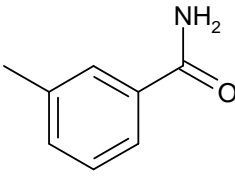
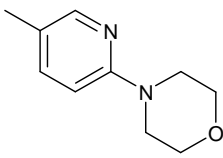
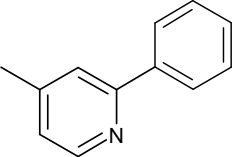
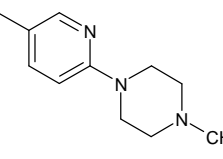
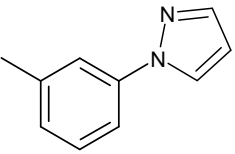
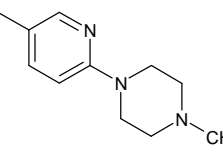
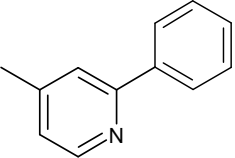
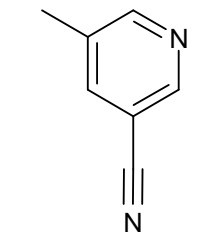
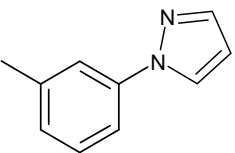


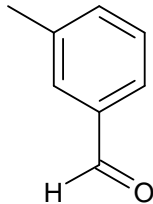
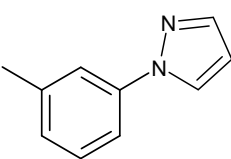
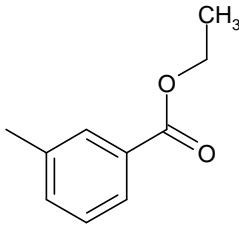
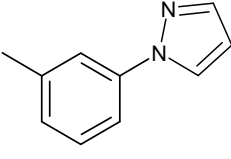
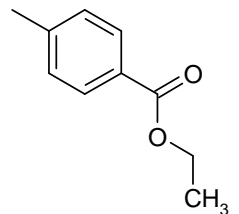
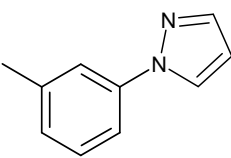
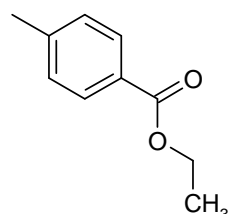
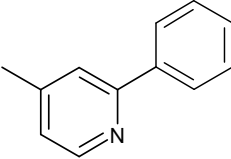
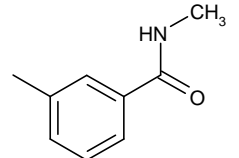
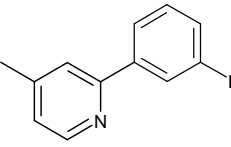
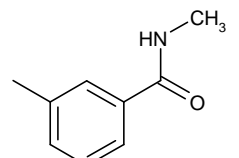
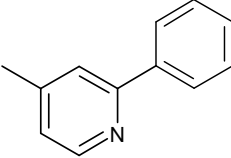
en la que R³ y T son como se muestran en la tabla I a continuación. El método de preparación se describe más adelante en el presente documento. Los compuestos de los ejemplos 1.22-1.104, 1.123-1.146, 1.148, 1.153-1.155, 1.158-1.207 son ejemplos de referencia.

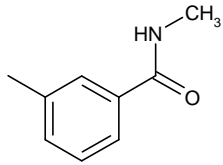
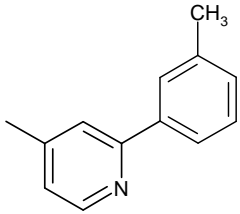
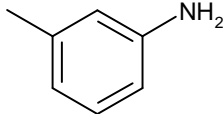
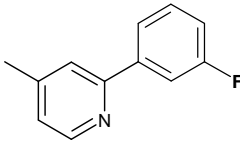
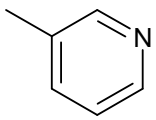
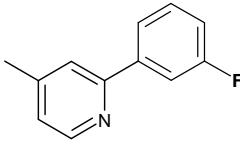
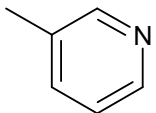
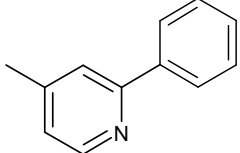
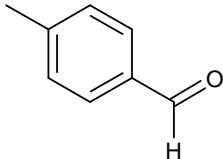
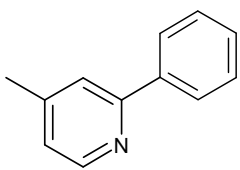
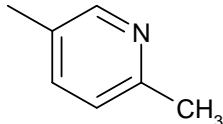
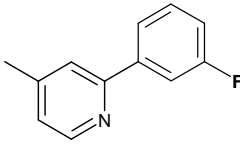
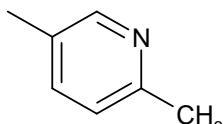
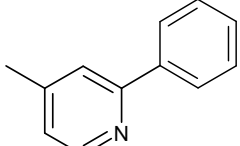
35

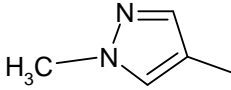
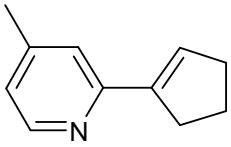
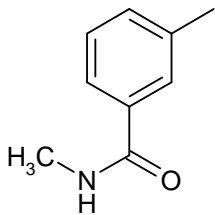
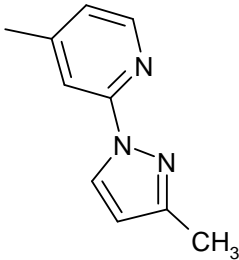
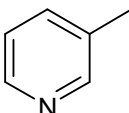
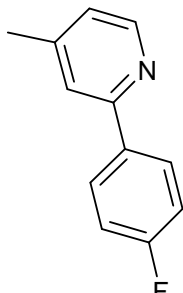
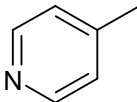
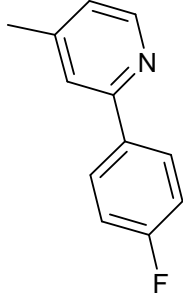
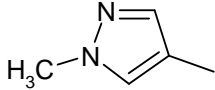
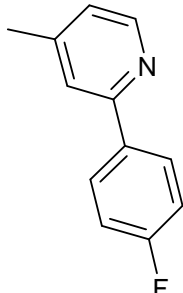
TABLA 1

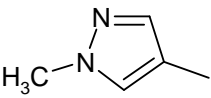
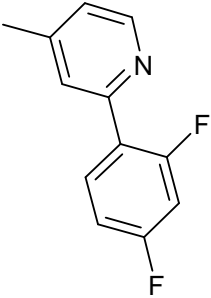
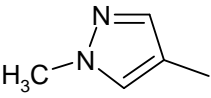
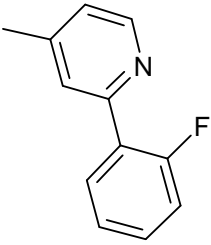
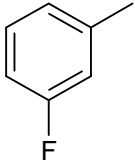
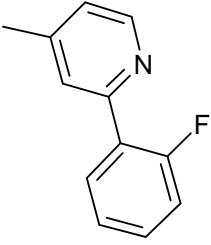
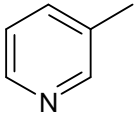
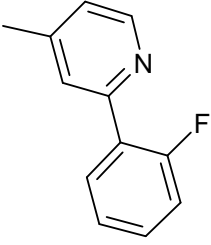
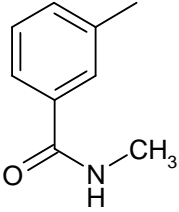
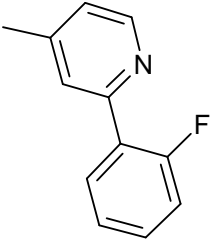
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.1			338	A

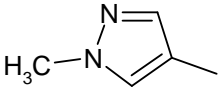
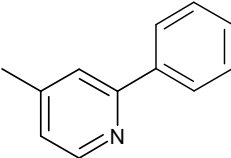
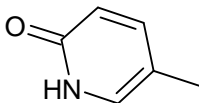
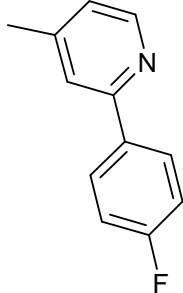
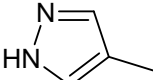
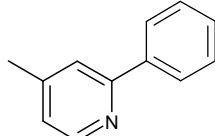
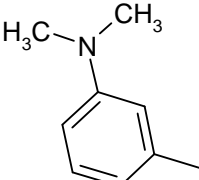
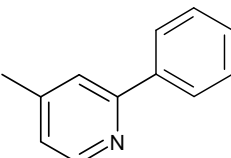
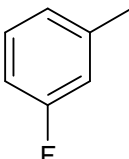
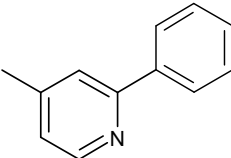
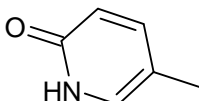
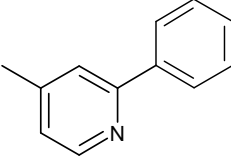
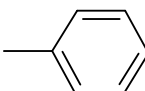
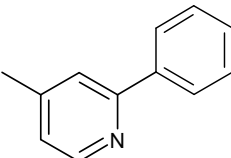
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.2			330	A
1.3			350	A
1.4			400	A
1.5			434	A
1.6			436	A
1.7			447	A
1.8			362	A

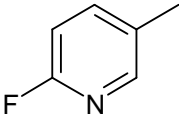
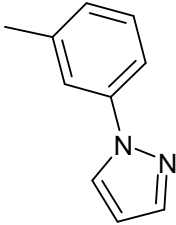
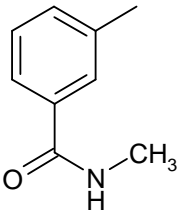
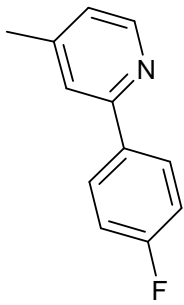
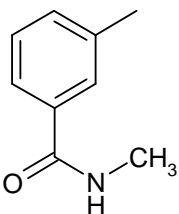
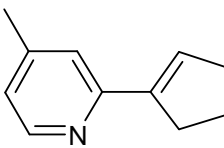
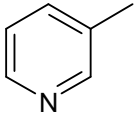
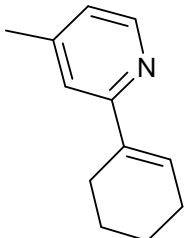
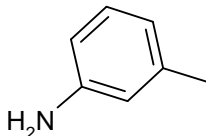
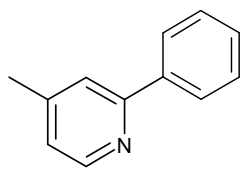
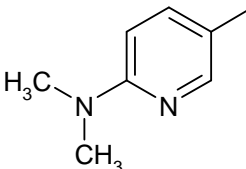
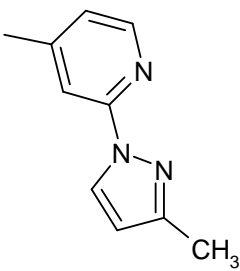
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.9			365	A
1.10			409	A
1.11			409	A
1.12			420	A
1.13			423	A
1.14			405	A

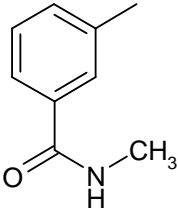
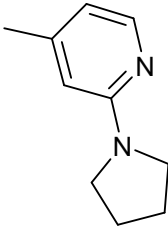
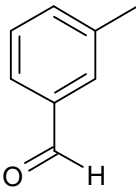
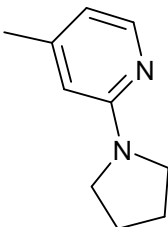
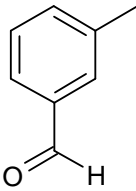
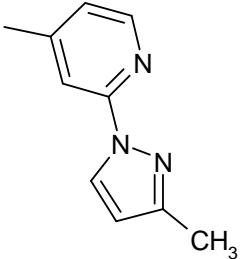
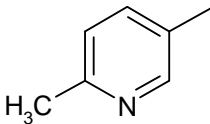
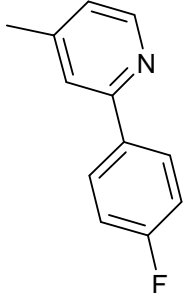
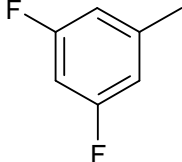
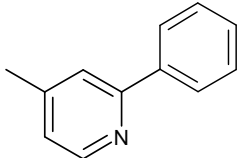
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.15			419	A
1.16			381	A
1.17			367	A
1.18			349	A
1.19			376	A
1.20			381	A
1.21			363	A

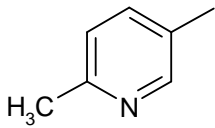
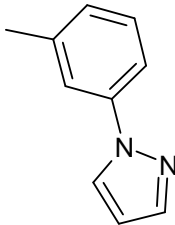
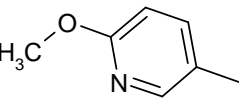
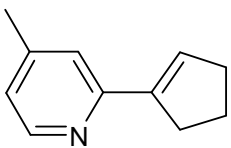
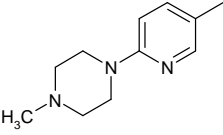
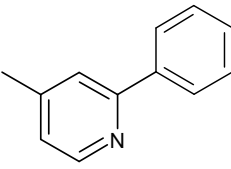
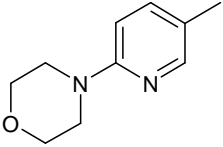
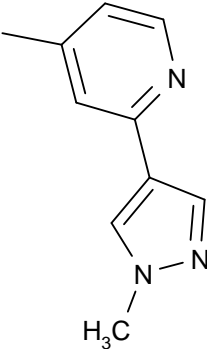
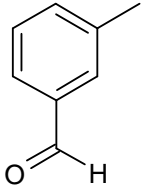
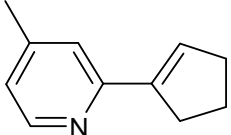
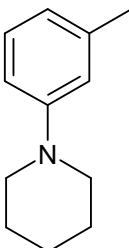
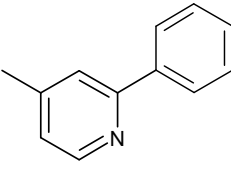
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.22			342	A
1.23			409	A
1.24			367	A
1.25			367	A
1.26			370	A

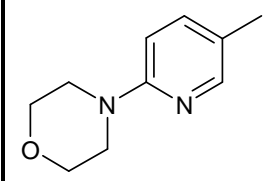
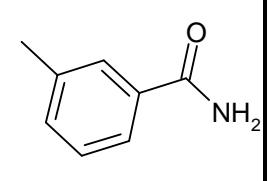
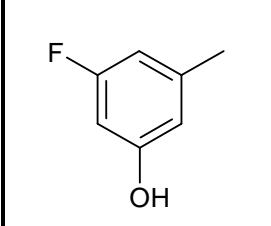
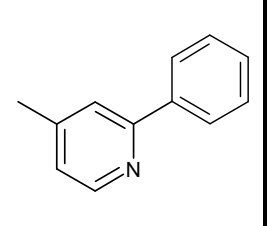
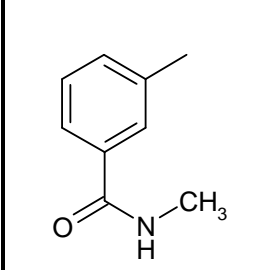
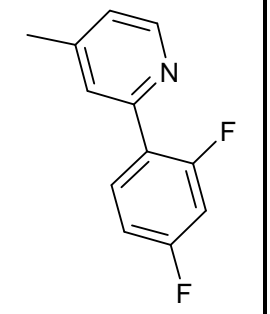
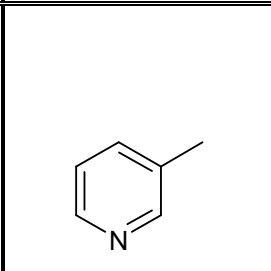
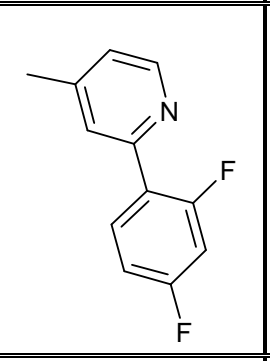
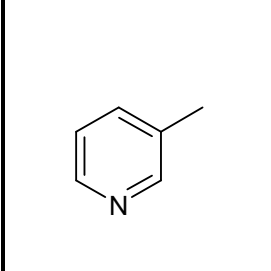
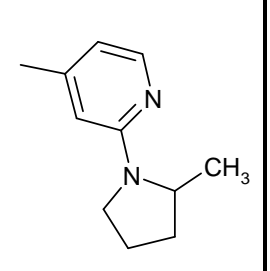
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.27			388	A
1.28			370	A
1.29			384	A
1.30			367	A
1.31			423	A

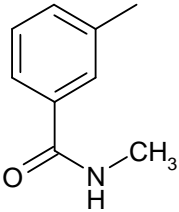
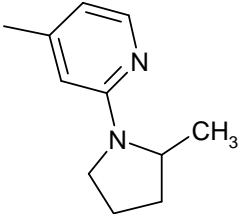
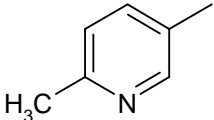
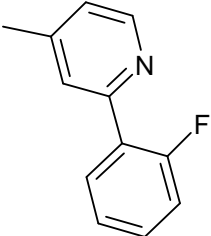
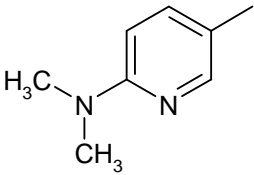
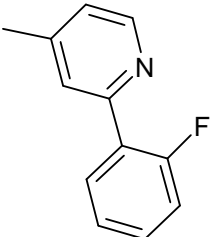
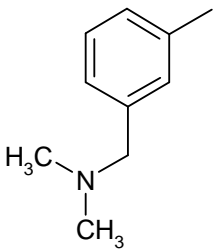
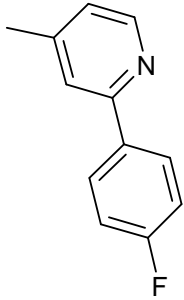
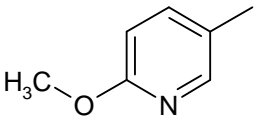
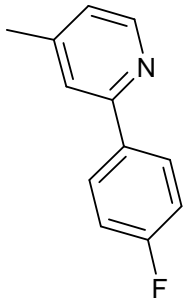
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.32			352	A
1.33			383	A
1.34			338	A
1.35			391	A
1.36			366	A
1.37			365	A
1.38			348	A

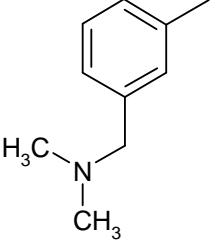
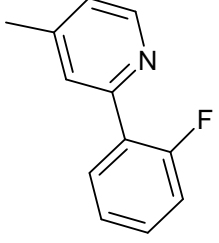
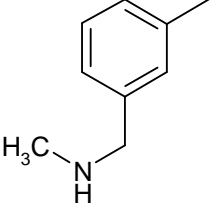
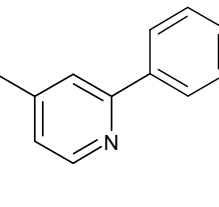
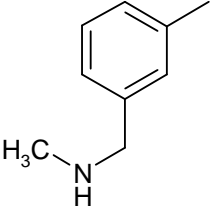
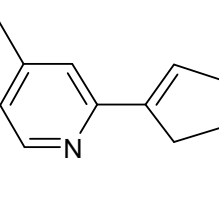
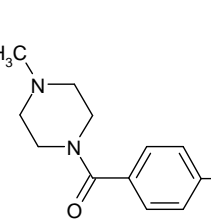
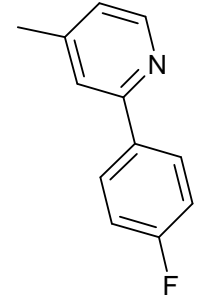
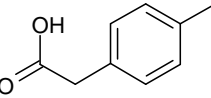
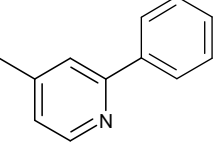
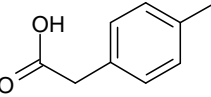
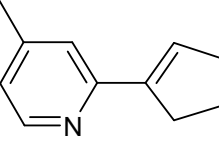
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.39			356	A
1.40			423	A
1.41			395	A
1.42			353	A
1.43			363	A
1.44			396	A

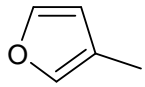
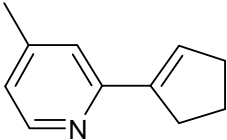
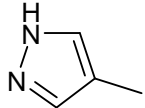
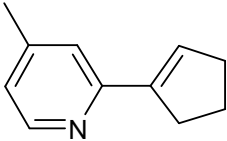
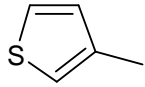
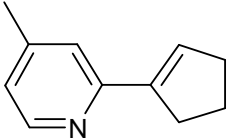
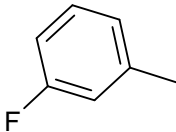
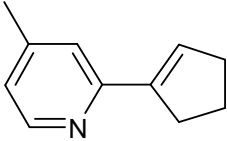
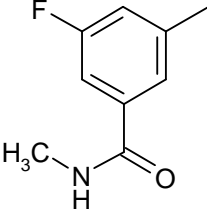
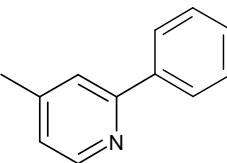
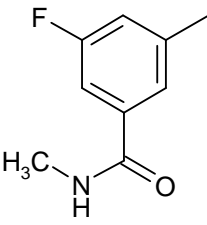
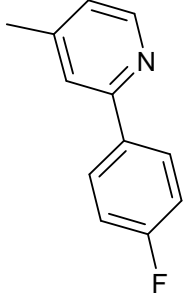
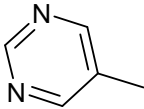
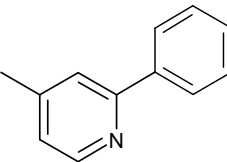
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.45			398	A
1.46			369	A
1.47			380	A
1.48			381	A
1.49			384	A

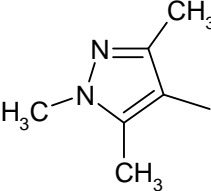
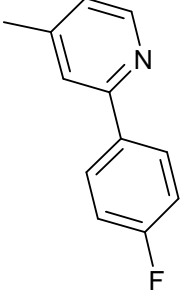
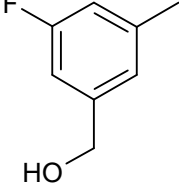
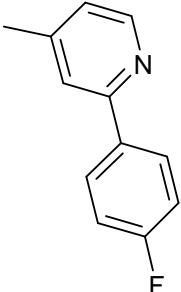
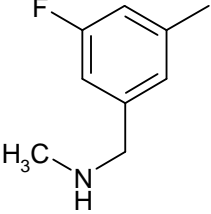
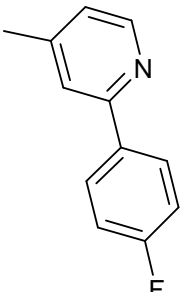
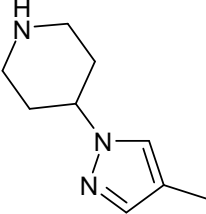
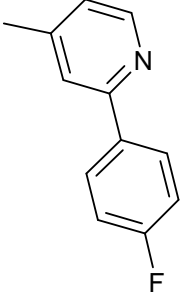
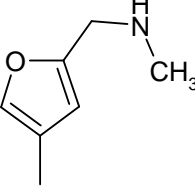
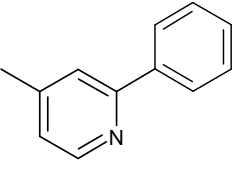
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.50			352	A
1.51			369	A
1.52			447	A
1.53			438	A
1.54			366	A
1.55			431	A

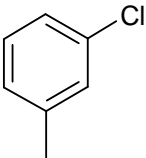
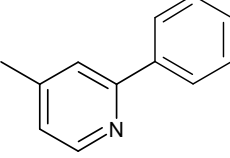
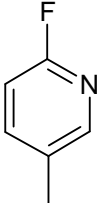
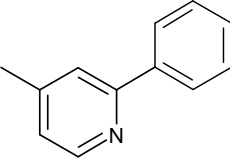
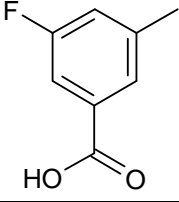
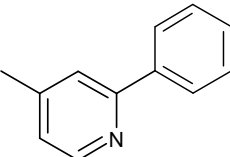
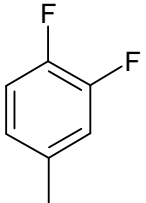
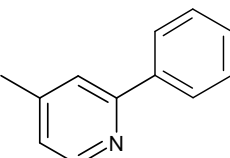
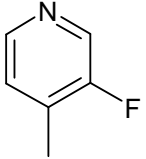
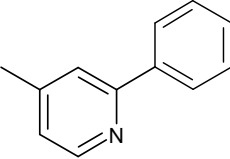
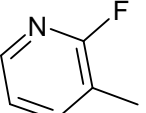
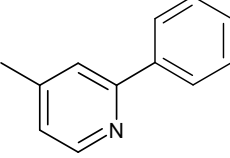
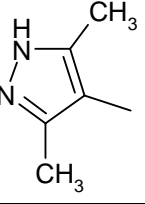
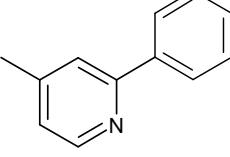
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.56			400	A
1.57			382	A
1.58			441	A
1.59			385	A
1.60			356	A

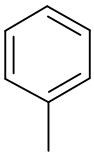
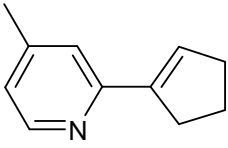
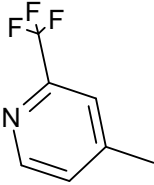
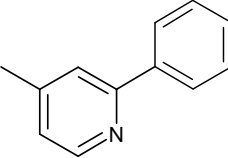
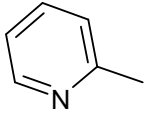
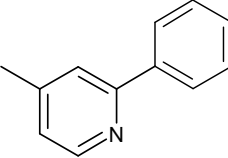
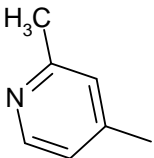
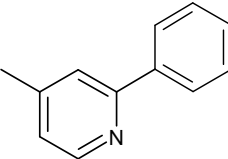
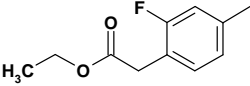
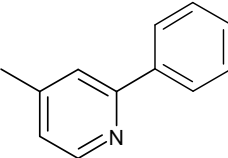
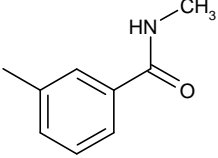
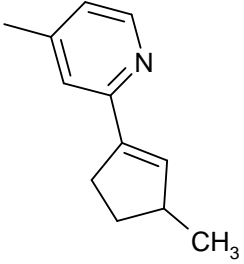
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.61			412	A
1.62			381	A
1.63			410	A
1.64			423	A
1.65			397	A

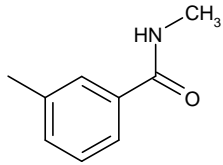
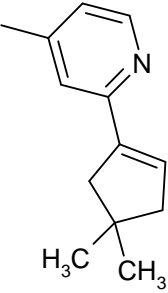
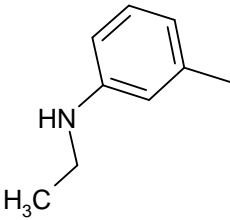
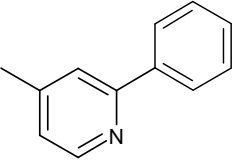
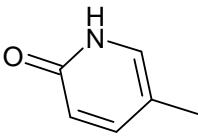
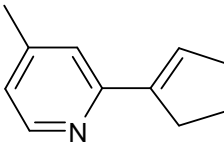
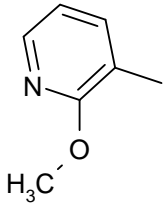
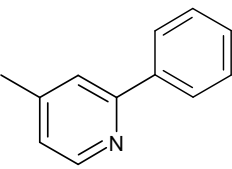
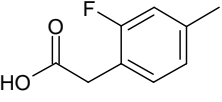
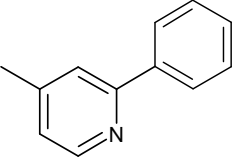
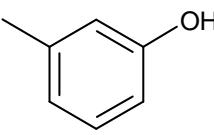
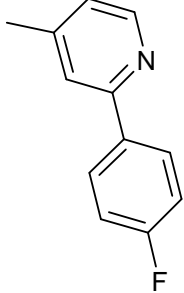
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.66			423	A
1.67			391	A
1.68			381	A
1.69			492	A
1.70			406	A
1.71			396	A

Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.72			328	A
1.73			328	A
1.74			344	A
1.75			356	A
1.76			423	A
1.77			441	A
1.78			350	A

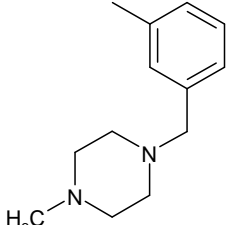
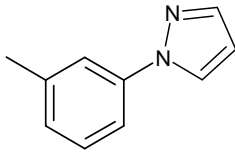
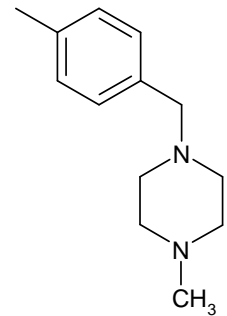
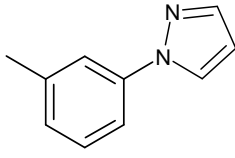
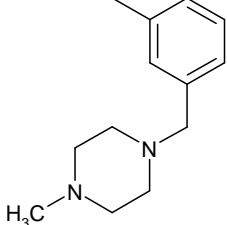
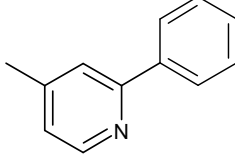
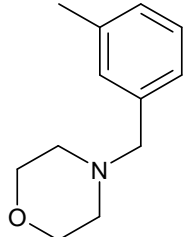
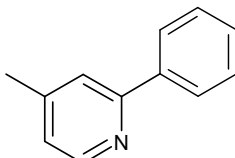
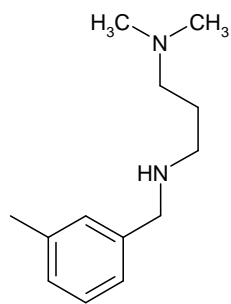
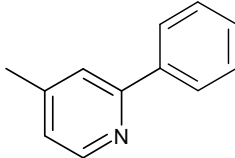
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.79			398	A
1.80			414	A
1.81			427	A
1.82			439	A
1.83			381	A

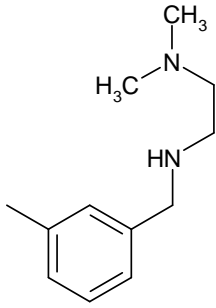
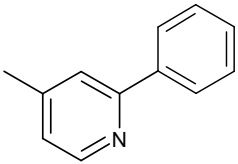
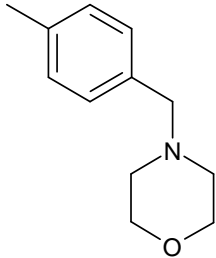
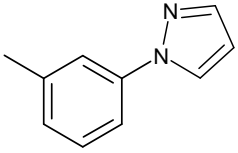
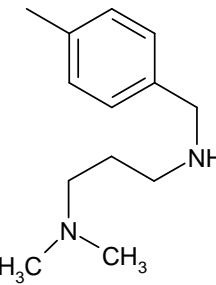
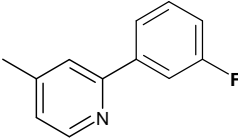
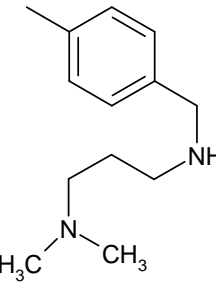
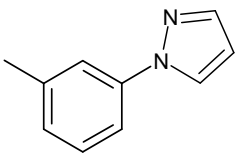
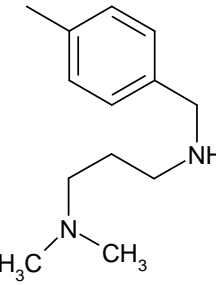
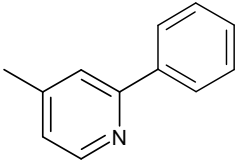
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.84			382	A
1.85			367	A
1.86			410	A
1.87			384	A
1.88			367	A
1.89			367	A
1.90			366	A

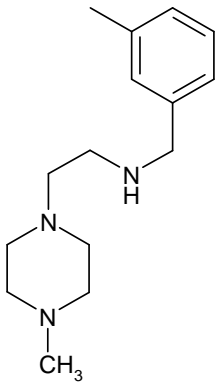
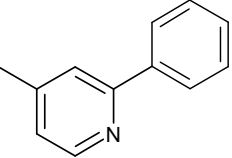
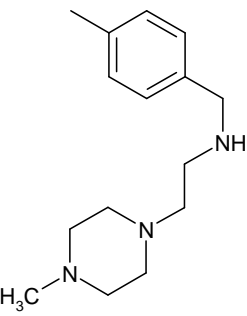
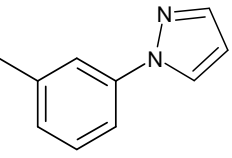
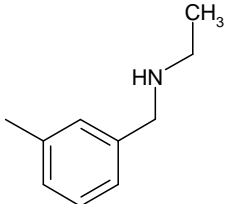
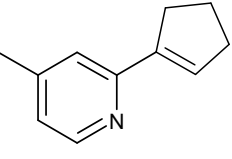
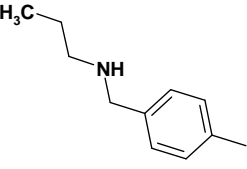
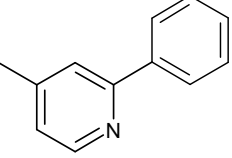
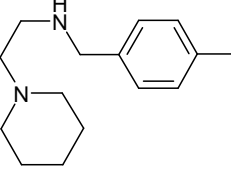
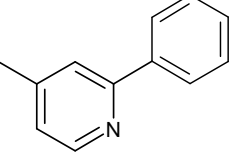
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.91			338	A
1.92			417	A
1.93			349	A
1.94			363	A
1.95			452	A
1.96			409	A

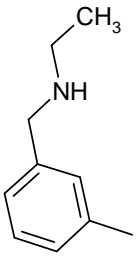
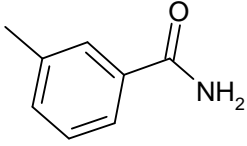
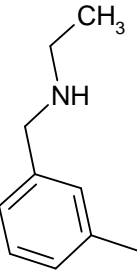
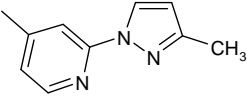
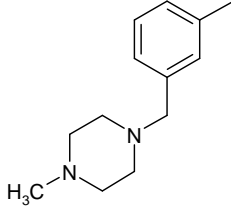
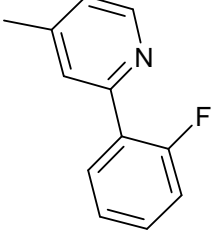
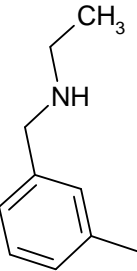
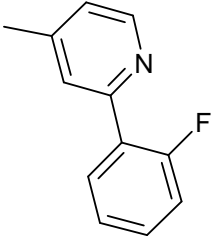
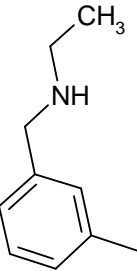
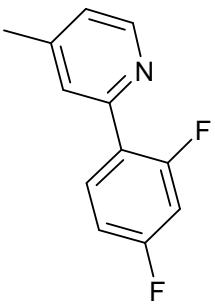
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.97			423	A
1.98			391	A
1.99			355	A
1.100			379	A
1.101			424	A
1.102			382	A

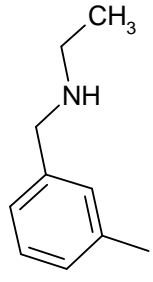
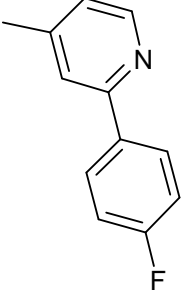
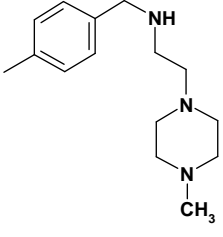
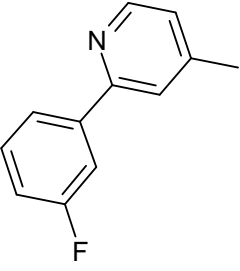
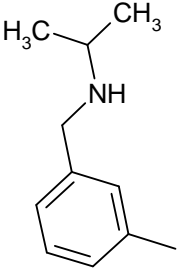
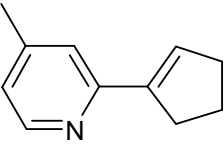
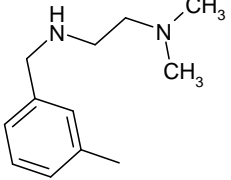
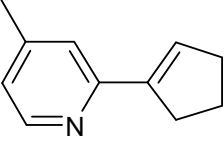
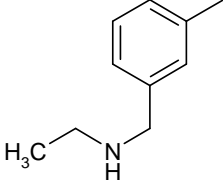
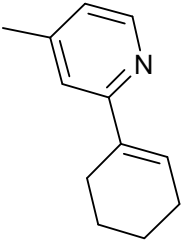
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.103			453	A
1.104			443	A
1.105			394	B
1.106			338	B
1.107			315	B
1.108			318	B
1.109			349	B

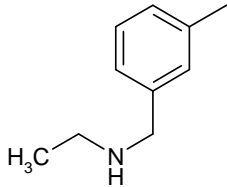
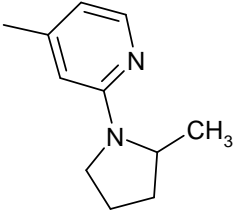
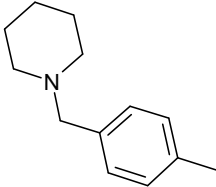
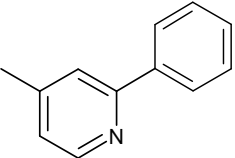
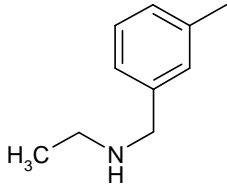
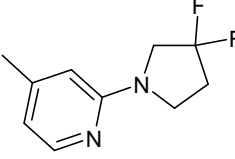
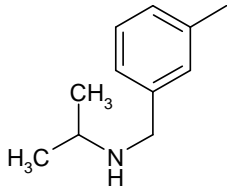
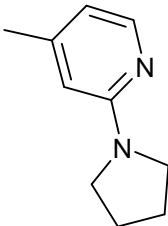
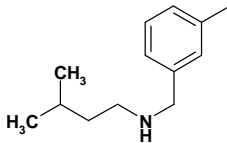
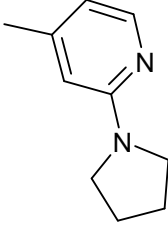
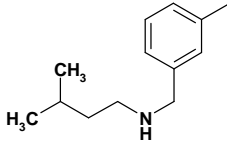
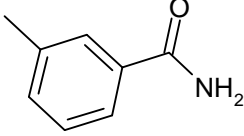
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.110			449	C
1.111			449	C
1.112			460	C
1.113			447	C
1.114			462	C

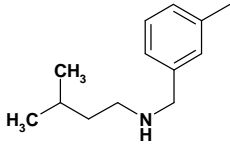
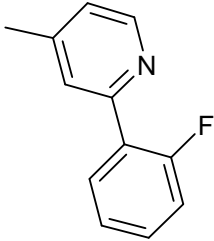
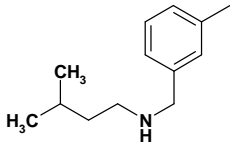
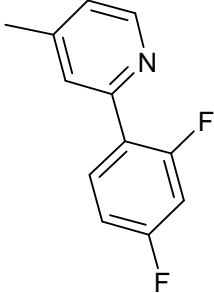
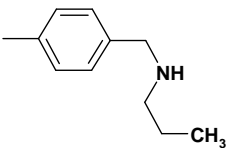
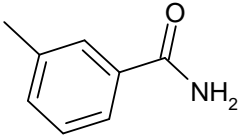
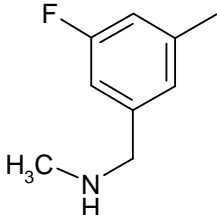
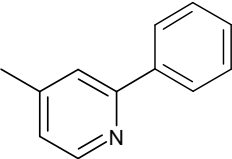
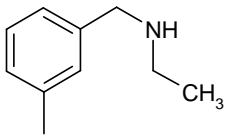
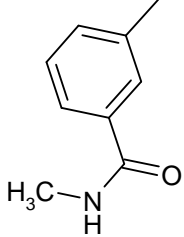
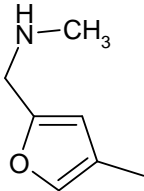
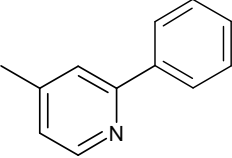
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.115			448	C
1.116			436	C
1.117			480	C
1.118			451	C
1.119			462	C

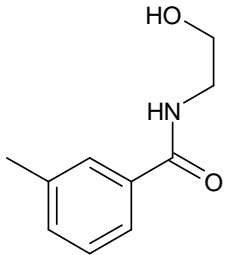
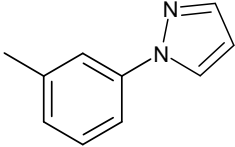
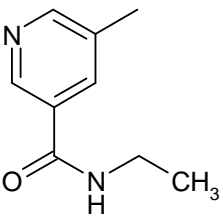
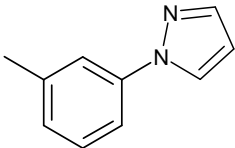
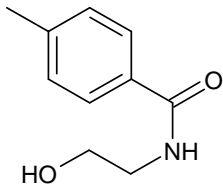
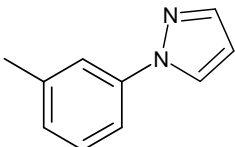
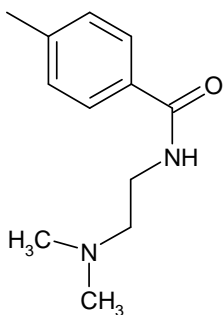
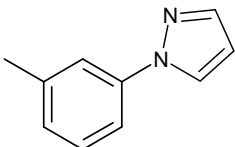
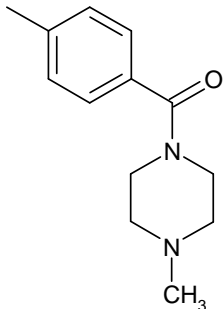
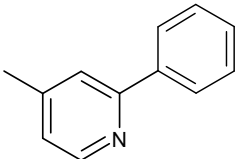
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.120			503	C
1.121			492	C
1.122			395	C
1.123			419	C
1.124			488	C

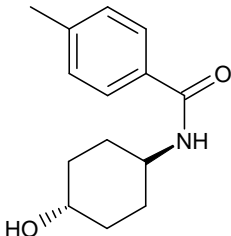
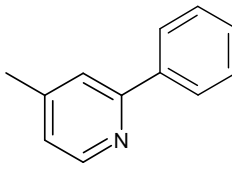
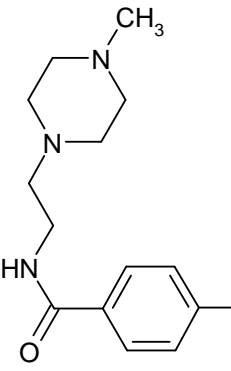
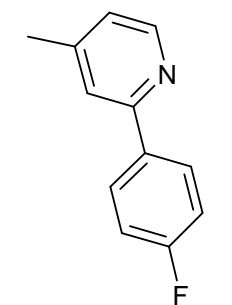
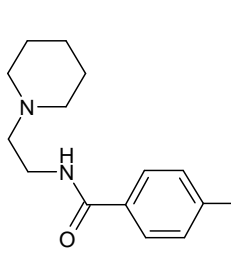
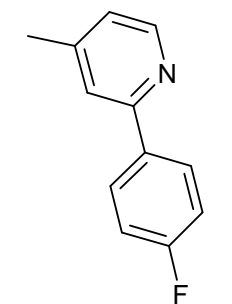
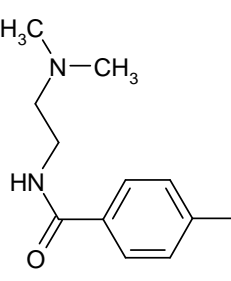
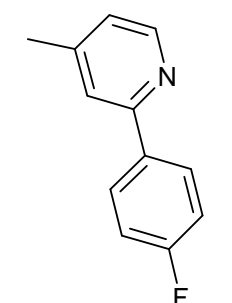
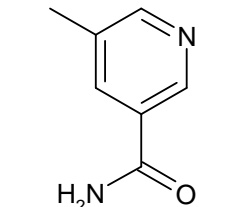
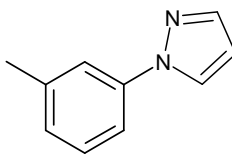
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.125			371	C
1.126			409	C
1.127			478	C
1.128			423	C
1.129			441	C

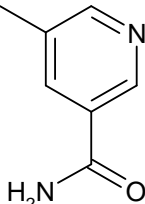
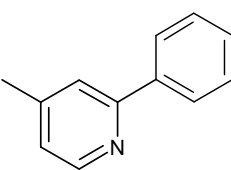
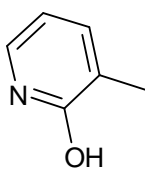
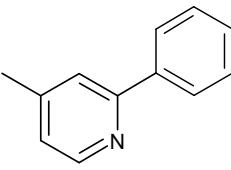
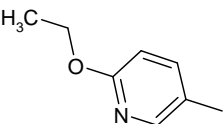
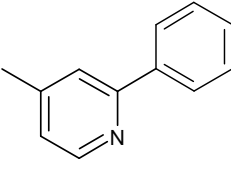
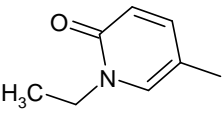
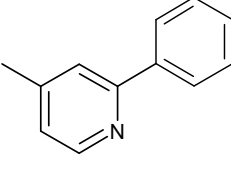
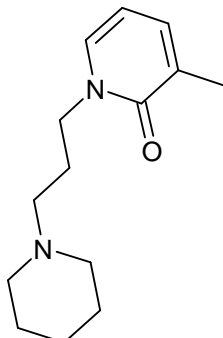
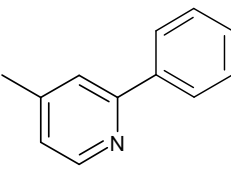
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.130			423	C
1.131			521	C
1.132			409	C
1.133			438	C
1.134			409	C

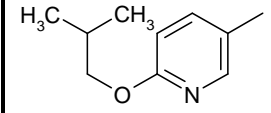
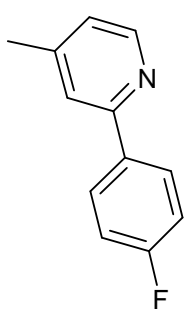
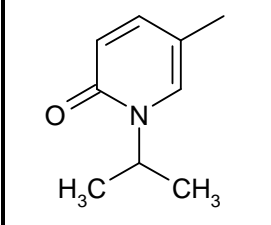
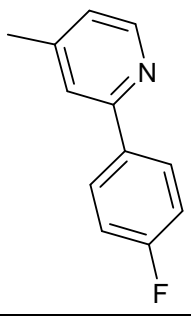
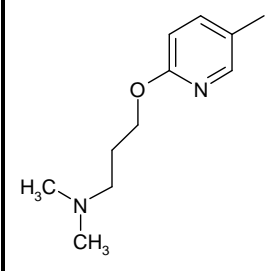
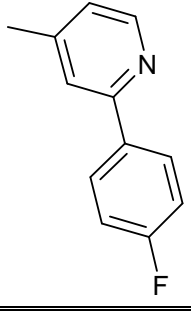
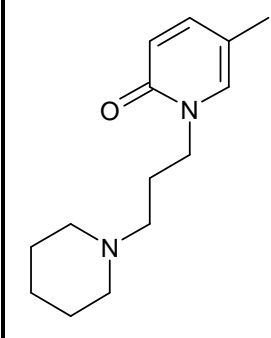
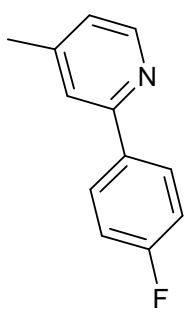
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.135			412	C
1.136			445	C
1.137			434	C
1.138			412	C
1.139			440	C
1.140			413	C

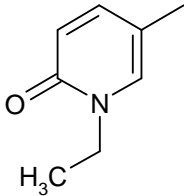
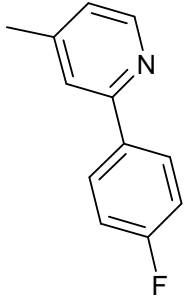
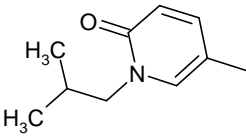
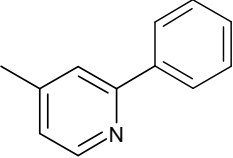
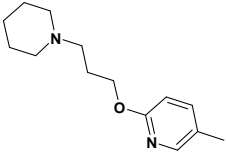
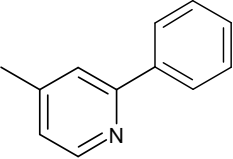
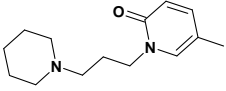
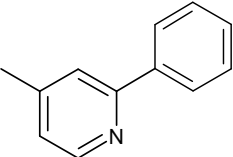
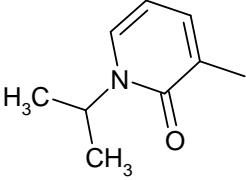
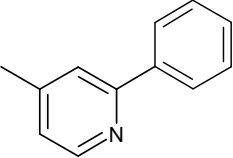
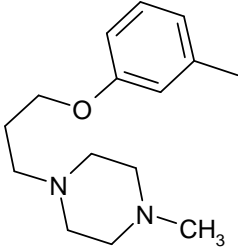
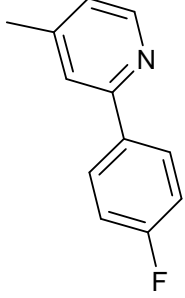
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.141			465	C
1.142			484	C
1.143			385	C
1.144			409	C
1.145			385	C
1.146			395	C

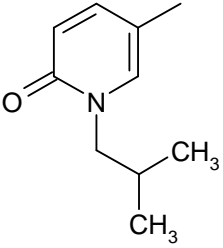
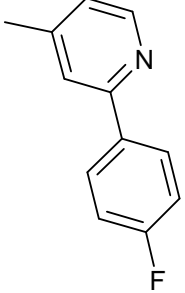
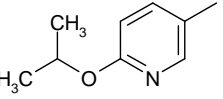
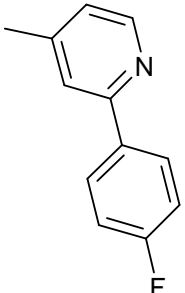
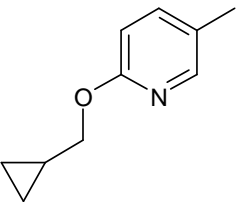
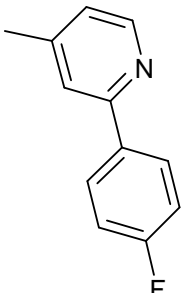
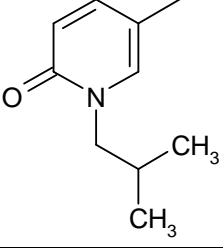
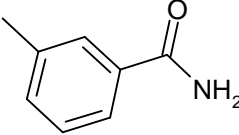
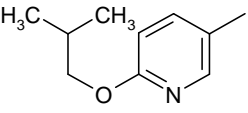
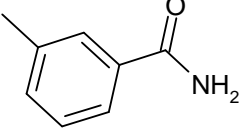
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.147			424	D
1.148			409	D
1.149			424	E
1.150			451	E
1.151			474	E

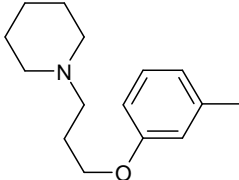
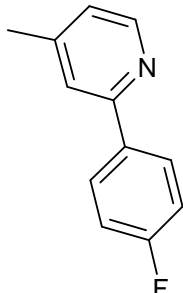
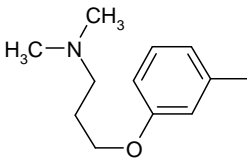
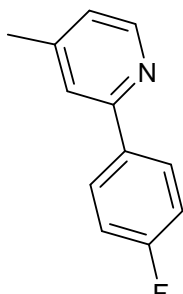
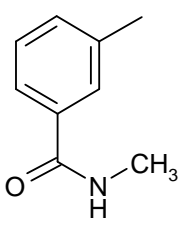
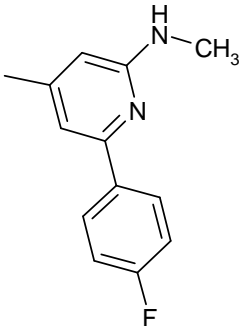
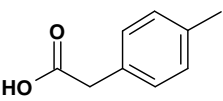
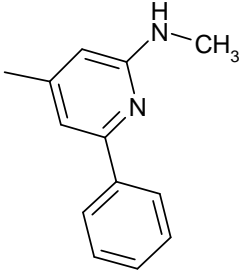
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.152			489	E
1.153			535	E
1.154			520	E
1.155			480	E
1.156			381	F

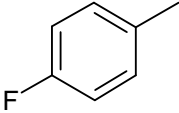
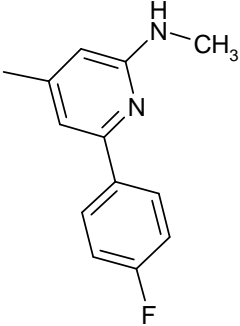
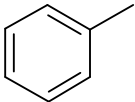
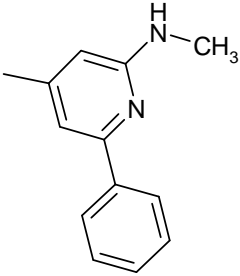
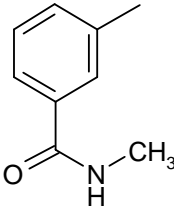
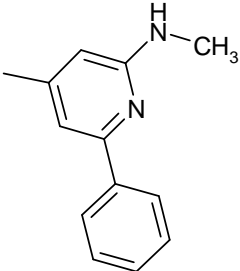
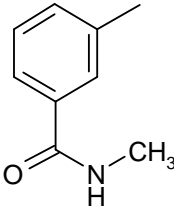
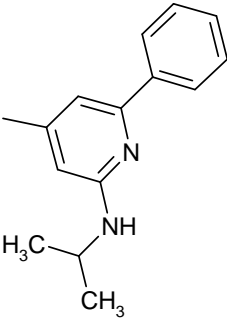
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.157			392	F
1.158			365	H
1.159			393	I
1.160			393	I
1.161			490	I

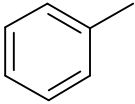
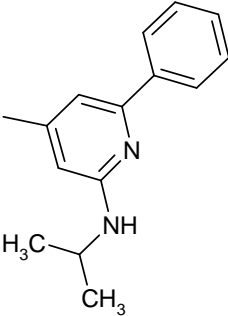
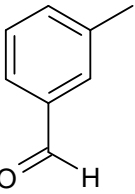
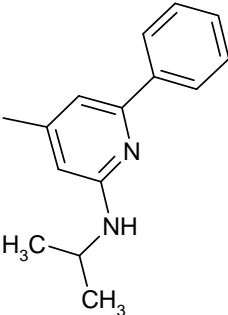
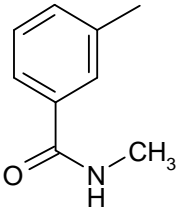
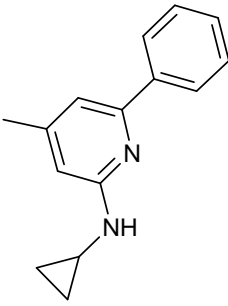
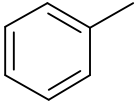
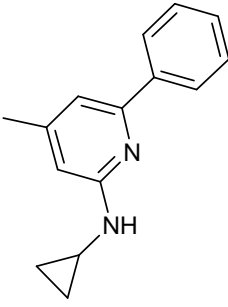
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.162			439	I
1.163			425	I
1.164			468	I
1.165			508	I

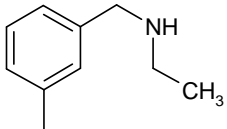
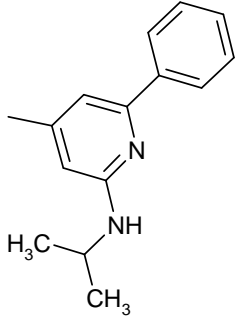
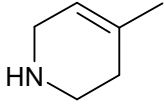
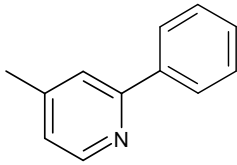
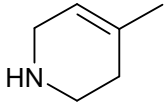
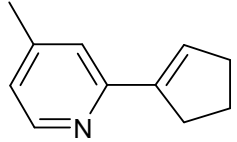
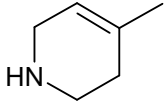
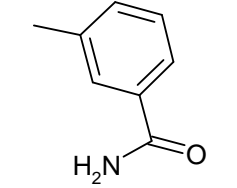
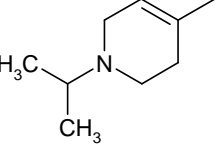
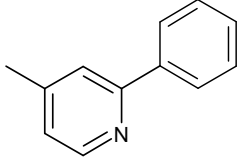
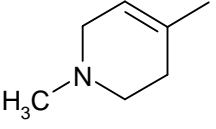
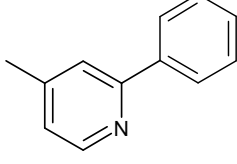
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.166			411	I
1.167			421	I
1.168			490	I
1.169			490	I
1.170			407	I
1.171			522	I

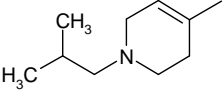
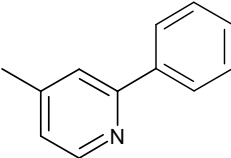
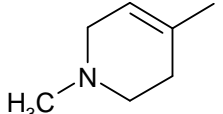
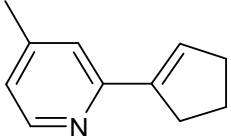
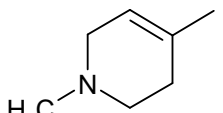
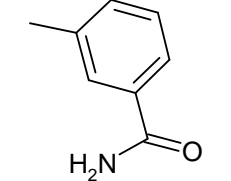
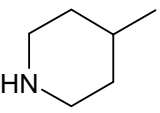
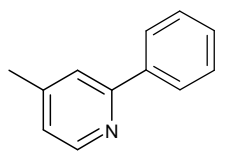
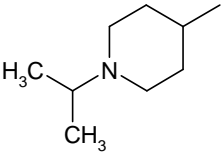
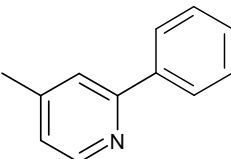
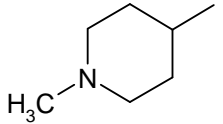
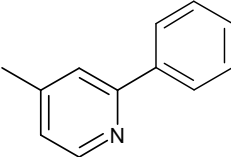
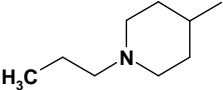
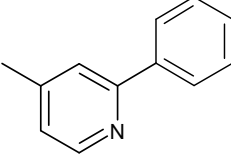
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.172			439	I
1.173			425	I
1.174			437	I
1.175			387	I
1.176			387	I

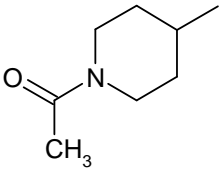
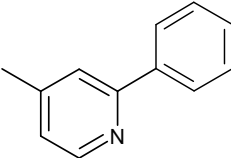
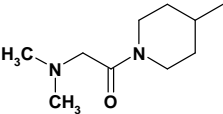
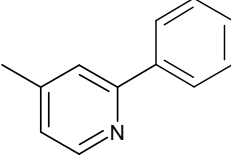
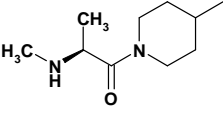
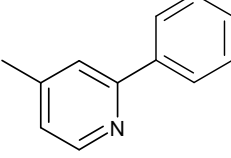
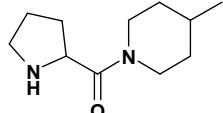
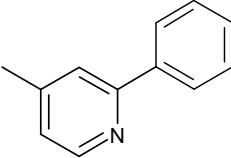
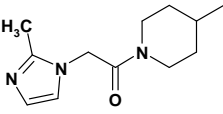
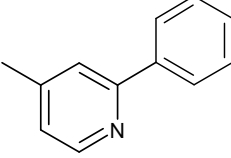
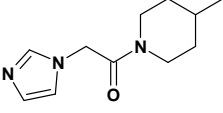
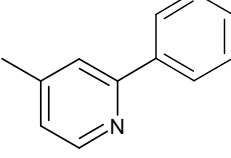
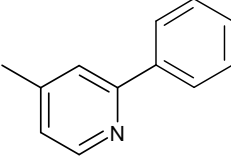
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.177			507	J
1.178			467	J
1.179			452	K
1.180			435	K

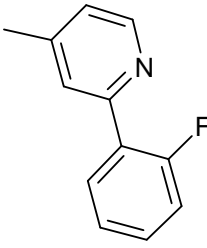
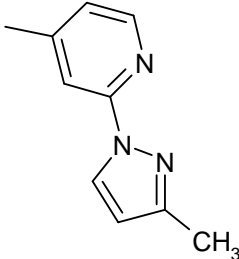
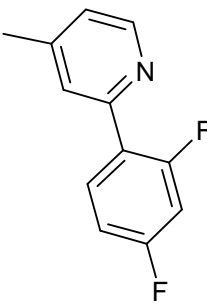
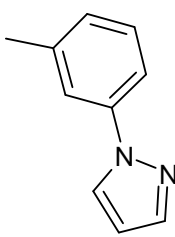
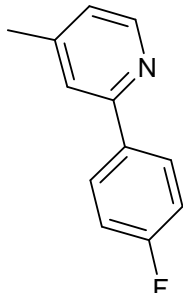
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.181			413	K
1.182			377	K
1.183			434	K
1.184			462	K

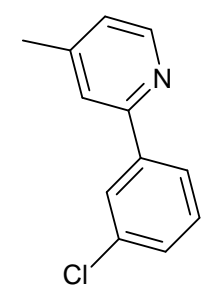
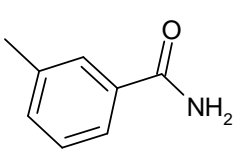
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.185			405	K
1.186			433	K
1.187			460	K
1.188			403	K

Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.189			462	L
1.190			353	M
1.191			343	M
1.192			319	M
1.193			395	N
1.194			367	N

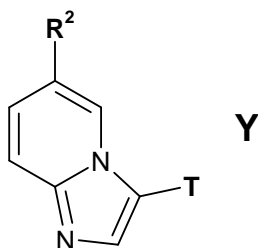
Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.195			409	N
1.196			357	N
1.197			333	N
1.198			391	O
1.199			397	P
1.200			369	P
1.201			397	P

Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.202			397	Q
1.203			440	Q
1.204			440	Q
1.205			452	Q
1.206			477	Q
1.207			463	Q
1.208	Cl		306	Int D

Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
1.209	Cl		324	Int H
1.210	Cl		310	Int C
1.211	Cl		342	Int O
1.212	Cl		295	Int A
1.213	Cl		324	Int E
1.214	Cl		341	Int S

Ej.	R ³	T	[M+H] ⁺	Ruta
				
1.215	Cl		272	Int B

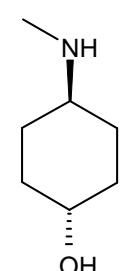
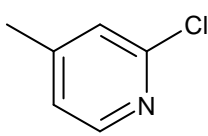
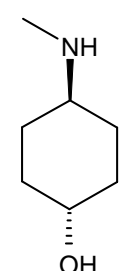
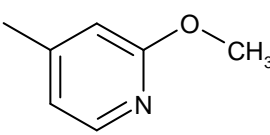
Aún otros compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de fórmula Y:

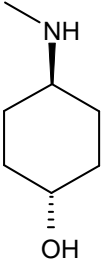
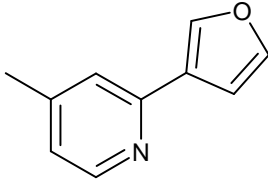
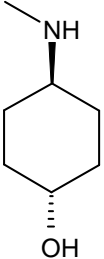
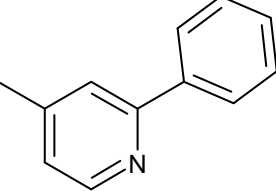
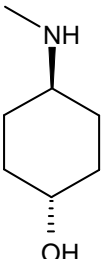
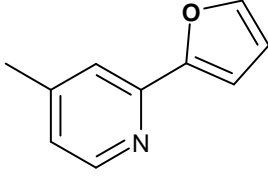
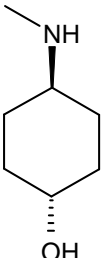
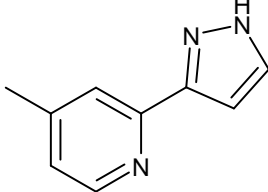
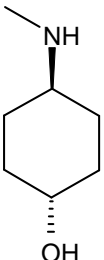
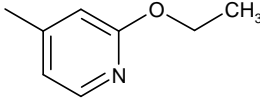


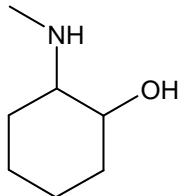
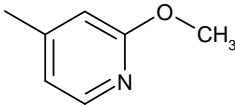
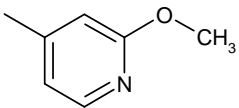
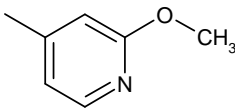
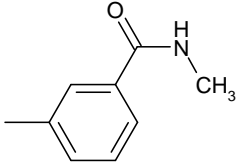
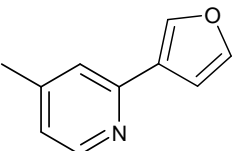
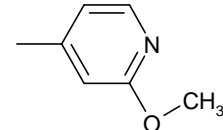
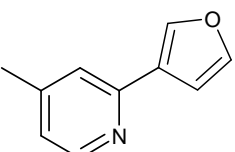
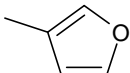
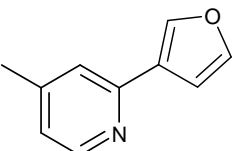
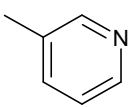
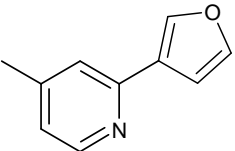
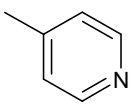
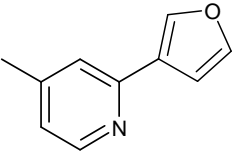
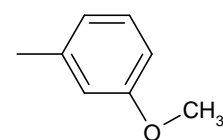
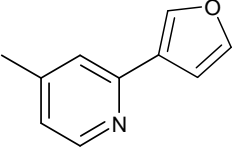
5

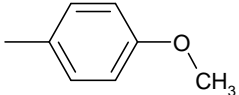
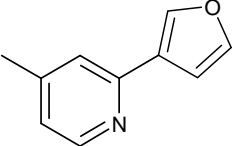
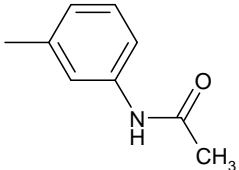
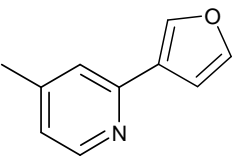
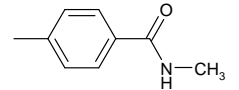
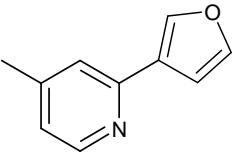
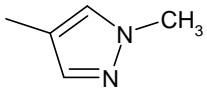
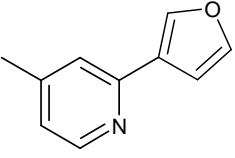
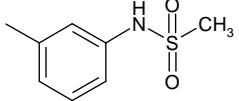
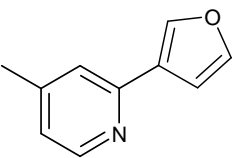
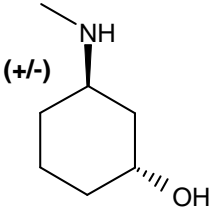
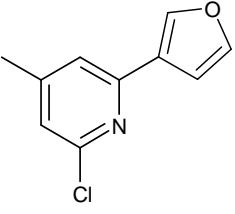
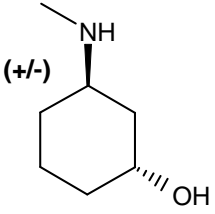
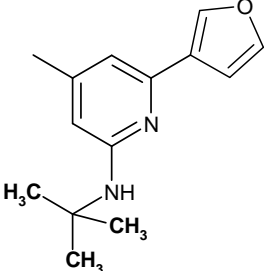
en la que R² y T son tal como se muestran en la tabla 2 a continuación. El método de preparación se describe más adelante en el presente documento. Los compuestos de los ejemplos 2.23-2.98 son ejemplos de referencia.

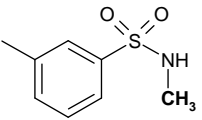
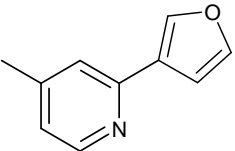

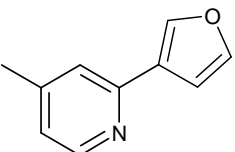
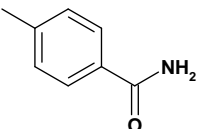
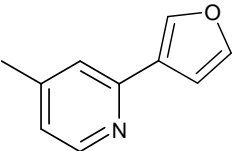
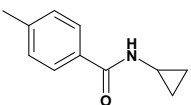
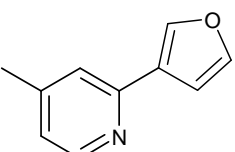
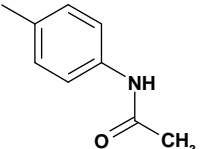
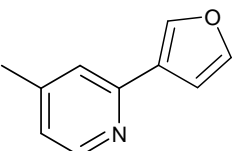
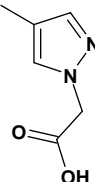
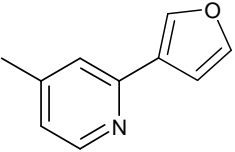
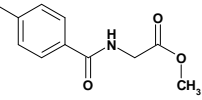
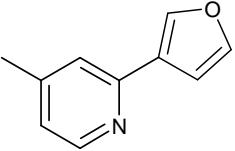
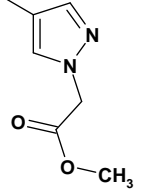
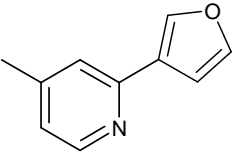
TABLA 2

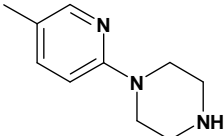
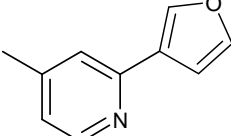
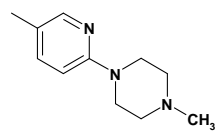
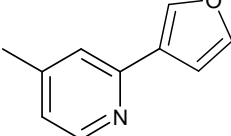
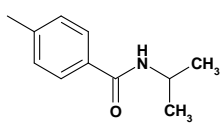
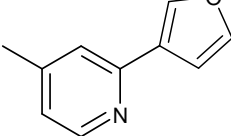
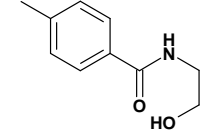
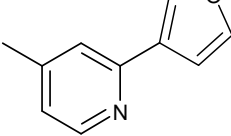
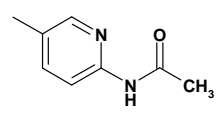
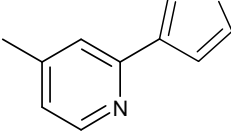
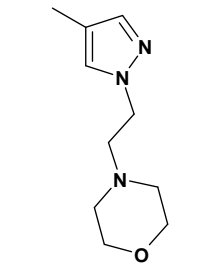
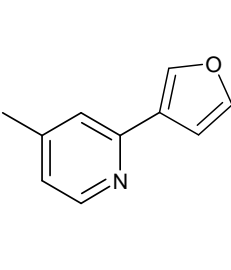
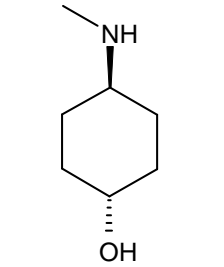
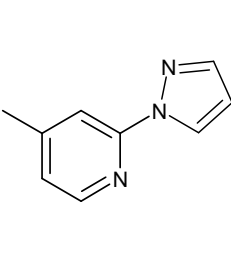
Ej.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.1			343(345)
2.2			339

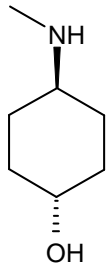
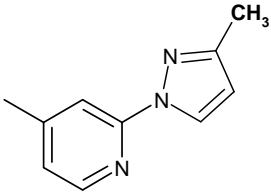
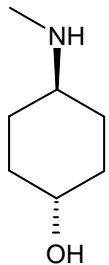
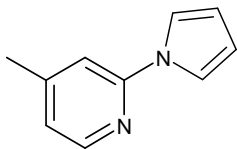
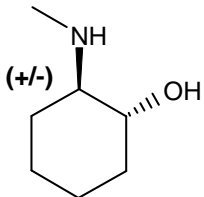
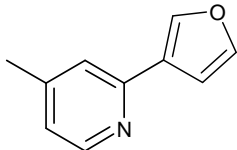
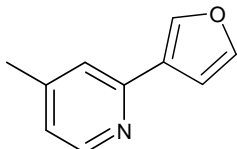
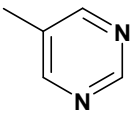
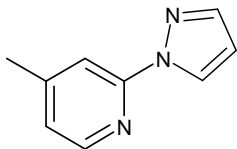
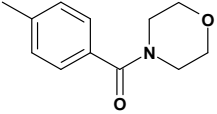
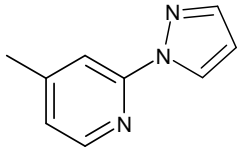
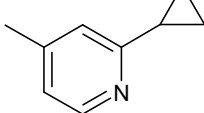
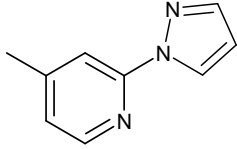
Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.3			375
2.4			385
2.5			375
2.6			375
2.7			353

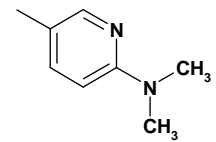
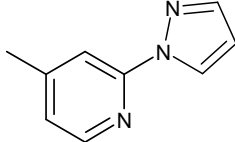
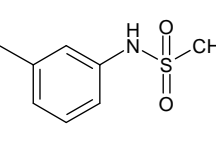
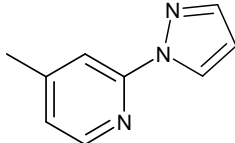
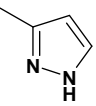
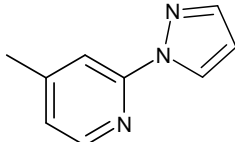
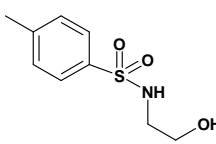
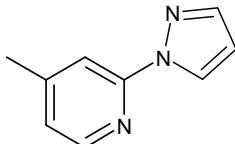
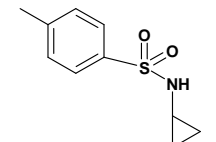
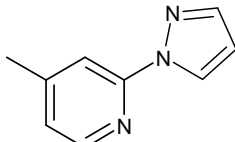
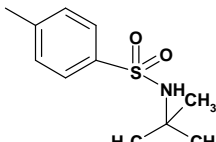
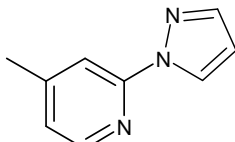
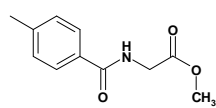
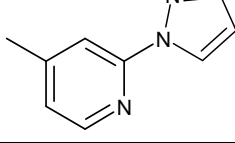
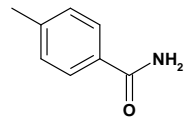
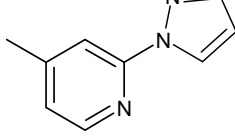
Ej.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.8			339
2.9			333
2.10			395
2.11			369
2.12			328
2.13			339
2.14			339
2.15			368

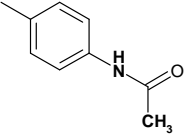
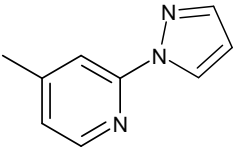
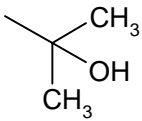
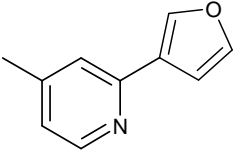
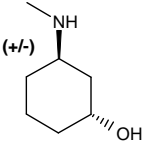
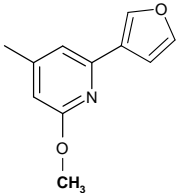
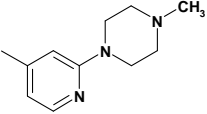
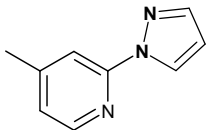
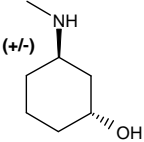
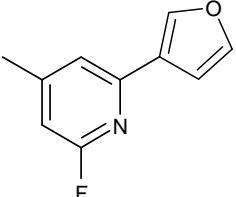
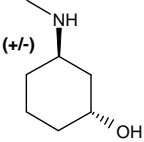
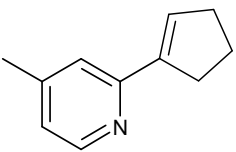
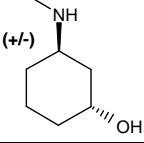
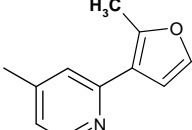
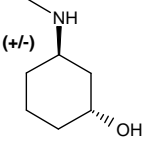
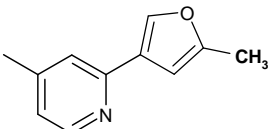
Ej.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.16			368
2.17			395
2.18			395
2.19			342
2.20			431
2.21			409
2.22			446

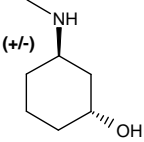
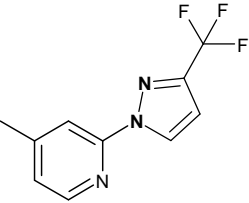
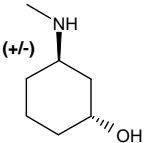
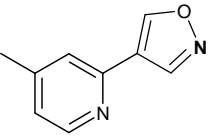
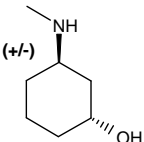
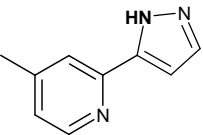
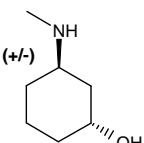
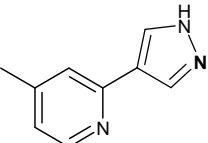
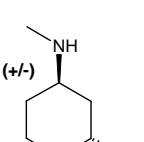
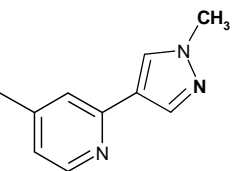
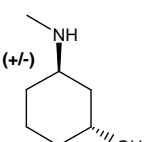
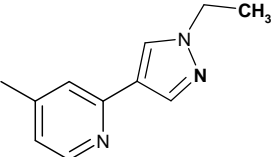
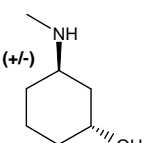
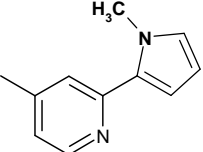
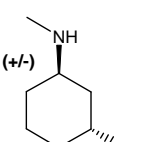
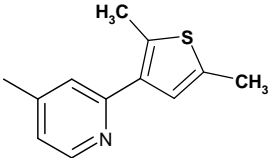
Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.23			431
2.24			327
2.25			380
2.26			421
2.27			394
2.28			385
2.29			453
2.30			399

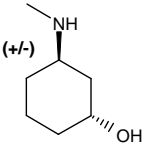
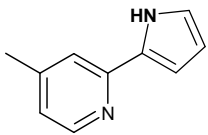
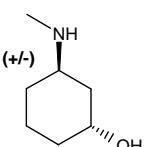
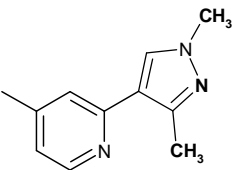
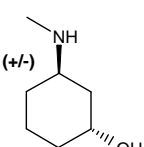
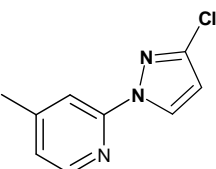
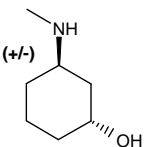
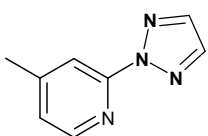
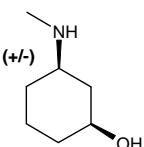
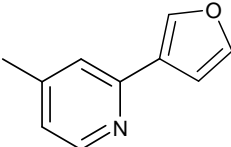
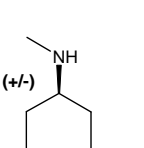
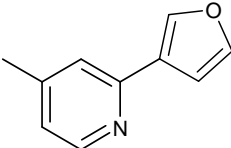
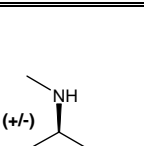
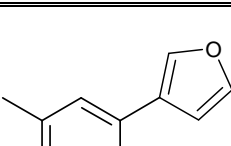
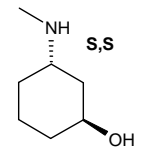
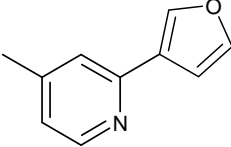
Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.31			423
2.32			437
2.33			423
2.34			425
2.35			396
2.36			441
2.37			375

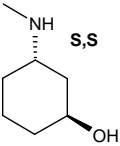
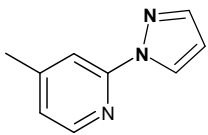
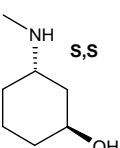
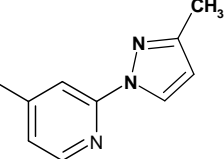
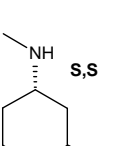
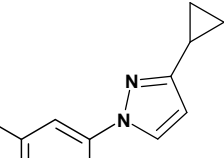
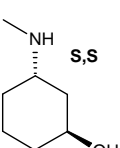
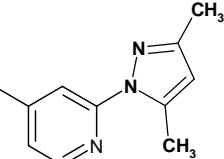
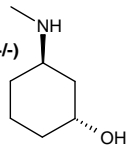
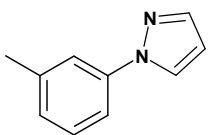
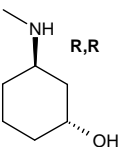
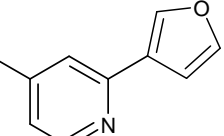
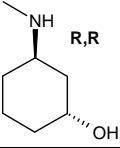
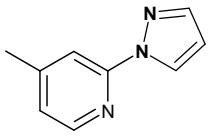
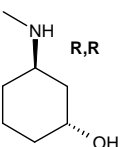
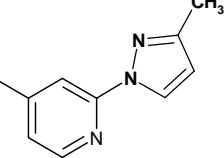
Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.38			389
2.39			374
2.40			375
2.41	CF ₃		330
2.42			340
2.43			451
2.44			379

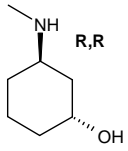
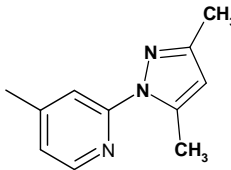
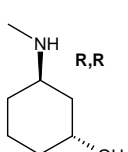
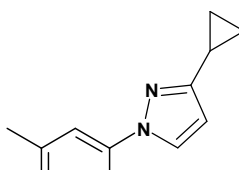
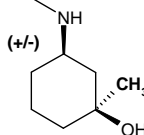
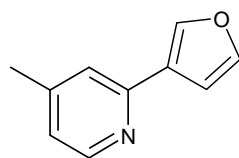
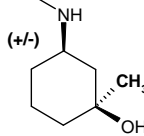
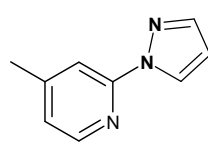
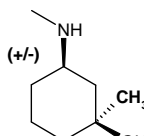
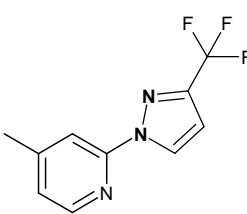
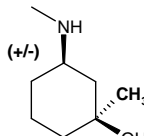
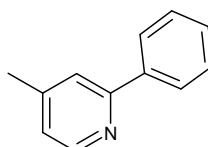
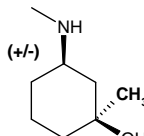
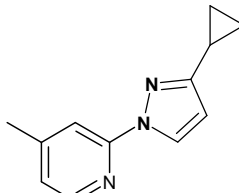
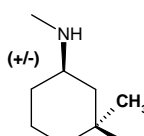
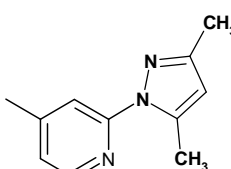
Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.45			382
2.46			431
2.47			328
2.48			461
2.49			457
2.50			473
2.51			452
2.52			381

Ej.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.53			395
2.54			320
2.55			405
2.56			437
2.57			393
2.58			375
2.59			389
2.60			389

Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.61			443
2.62			376
2.63			375
2.64			375
2.65			389
2.66			403
2.67			388
2.68			419

Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.69			374
2.70			403
2.71			409(411)
2.72			375
2.73			375
2.74			409(411)
2.75			393
2.76			375

Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.77			375
2.78			389
2.79			415
2.80			403
2.81			373
2.82			375
2.83			375
2.84			389

Ej.	R^2	T	$[M+H]^+$
2.85			403
2.86			415
2.87			389
2.88			389
2.89			457
2.90			399
2.91			429
2.92			417

Ej.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.93			389
2.94			389
2.95			403
2.96			389
2.97			389
2.98			403

Condiciones generales:

Se ejecutan los espectros de masas en un sistema de HPLC / espectrómetro de masas de acceso abierto Agilent 1100, utilizando ionización química a presión atmosférica, o un sistema de HPLC / espectrómetro de masas de acceso abierto Waters 600/ZQ, utilizando ionización por electropulverización. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

A menos que se establezca lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional.

Abreviaturas:

10 BOP es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, DCM es diclorometano, DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio, DIPEA es N,N-diisopropiletilamina, DME es dimetoxietano, DMF es dimetilformamida, Et₃N es trietilamina, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, H₂O es agua, HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución, MgSO₄ es sulfato de magnesio, MeOH es metanol, NaOH es hidróxido de sodio, Na₂CO₃ es carbonato de sodio, NBS es N-bromosuccinimida, NH₃(g) es amoníaco (gas), NMP es N-metilpirrolidinona, Pd₂(dba)₃ es bis-(dibencilidenacetona)-

15

paladio(0), Pd es paladio, K₂CO₃ es carbonato de potasio y TA es temperatura ambiente.

Preparación de los compuestos de ejemplo

Ruta A

Ejemplo 1.1

5 3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina

Se disuelven 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio AA) (1 equivalente, 0,214 mmol, 70 mg) y ácido 3-piridin-borónico (1 equivalente, 0,214 mmol, 26,1 mg) en DME (3 ml), EtOH (1 ml) y agua (1,5 ml), y se añade Na₂CO₃ (2 equivalentes, 0,427 mmol, 53,0 mg). Se añade Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes, 0,01 mmol, 15 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido de color marrón claro; [M+H]⁺ = 338.

Estos ejemplos, concretamente,

- 15 3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.2),
- 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.3),
- 3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.4),
- 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.5),
- 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.6),
- 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.7),
- 20 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinonitrilo (Ejemplo 1.8),
- 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.9)
- éster etílico del ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.10),
- éster etílico del ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.11),
- éster etílico del ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.12),
- 25 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.13),
- N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.14),
- N-metil-3-[3-(2-m-tolil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.15)
- 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-fenil-amina (Ejemplo 1.16),
- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.17),
- 30 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.18),
- 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.19),
- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.20),
- 7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.21),
- 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.22),

- N-metil-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-benzamida (Ejemplo 1.23),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.24),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.25),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.26),
- 5 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.27),
- 3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.28),
- 7-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.29),
- 3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.30),
- 3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.31),
- 10 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.32),
- 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.33),
- 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.34),
- Dimetil-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-amina (Ejemplo 1.35),
- 7-(3-fluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.36),
- 15 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.37),
- 7-fenil-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.38),
- 7-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.39),
- 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.40),
- 3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.41),
- 20 3-(2-ciclohex-1-enil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.42),
- 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil-amina (Ejemplo 1.43),
- dimetil-(5-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piridin-2-il)-amina (Ejemplo 1.44),
- N-metil-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.45),
- 3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.46),
- 25 3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.47),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.48),
- 7-(3,5-difluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.49),
- 7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.50),
- 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.51),
- 30 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.52),
- 3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.53),

- 3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.54),
- 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(3-piperidin-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.55),
- 3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.56),
- 3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenol (Ejemplo 1.57),
- 5 3-[3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.58),
- 3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.59),
- 3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.60),
- N-metil-3-[3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.61),
- 3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.62),
- 10 (5-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piridin-2-il)-dimetil-amina (Ejemplo 1.63),
- (3-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-dimetil-amina (Ejemplo 1.64),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.65),
- (3-[3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-dimetil-amina (Ejemplo 1.66),
- metil-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-amina (Ejemplo 1.67),
- 15 {3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-metil-amina (Ejemplo 1.68),
- (4-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Ejemplo 1.69),
- ácido {4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 1.70),
- ácido {4-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 1.71),
- 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-furan-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.72),
- 20 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.73),
- 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-tiofen-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.74),
- 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.75),
- 3-fluoro-N-metil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.76),
- 3-fluoro-5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.77),
- 25 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-pirimidin-5-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.78),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.79),
- (3-fluoro-5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil)-metanol (Ejemplo 1.80),
- 3-fluoro-5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-metil-amina (Ejemplo 1.81),
- 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.82),
- 30 metil-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-furan-2-il-metil}-amina (Ejemplo 1.83),
- 7-(3-cloro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.84),

- 7-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.85),
 ácido 3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.86),
 7-(3,4-difluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.87),
 7-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.88),
 5 7-(2-fluoro-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.89),
 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.90),
 3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.91),
 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.92),
 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.93),
 10 7-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.94),
 éster etílico del ácido {2-fluoro-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 1.95),
 N-metil-3-[3-[2-(3-metil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.96),
 3-[3-[2-(4,4-dimetil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.97),
 etil-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-amina (Ejemplo 1.98),
 15 5-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.99),
7-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.100),
 ácido {2-fluoro-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 1.101),
 3-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenol (Ejemplo 1.102),
 éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
 20 (Ejemplo 1.103) y
 éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-
 carboxílico (Ejemplo 1.104),
 se preparan mediante un método análogo a 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.1),
 partiendo del producto intermedio apropiado y reemplazando el ácido 3-piridin-borónico por el ácido borónico
 25 apropiado.

Ruta B

Ejemplo 1.105

N-Metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida

- 30 Se disuelven 3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-N-metil-benzamida (producto intermedio EA) (1 equivalente, 0,303 mmol, 100 mg) y ácido 3-(1H-pirazolil)-fenil-borónico (1,3 equivalentes, 0,394 mmol, 74 mg) en DME (3 ml) y agua (0,8 ml), y se añade Na₂CO₃ (3 equivalentes, 0,909 mmol, 96,3 mg). Se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 equivalentes, 0,015 mmol, 10,6 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se
 35 purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida como un sólido de color marrón claro; [M+H]⁺ = 395.

Estos ejemplos, concretamente,

3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.106),

3-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-benzamida (Ejemplo 1.107)

2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-fenol (Ejemplo 1.108) y

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.109),

- 5 se preparan mediante un método análogo a N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.105) utilizando el producto intermedio apropiado reemplazando el ácido 3-(1H-pirazolil)-fenil-borónico por el ácido borónico apropiado.

Ruta C

Ejemplo 1.110

10 7-[3-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una disolución de 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.9) (1 equivalente, 0,110 mmol, 40 mg) en DCM (2 ml) se le añade metilpiperazina (2 equivalentes, 0,220, 0,24 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, se añaden triacetoxi-borohidruro de sodio (1,5 equivalentes, 0,165 mmol, 36,7 mg) y ácido acético (0,1 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agita durante una hora adicional. La reacción se diluye con EtOAc y la fase orgánica se lava con NaHCO₃. La fase acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a vacío. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; [M+H]⁺ = 449.

20 Estos ejemplos, concretamente,

7-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.111),

7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.112),

7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.113),

N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina (Ejemplo 1.114),

25 N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etan-1,2-diamina (Ejemplo 1.115),

7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.116),

N'-(4-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina (Ejemplo 1.117),

N,N-dimetil-N'-(4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina (Ejemplo 1.118),

N,N-dimetil-N'-(4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina (Ejemplo 1.119),

30 [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil]-amina (Ejemplo 1.120),

[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil]-amina (Ejemplo 1.121),

[3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil]-etil-amina (Ejemplo 1.122),

[4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil]-propil-amina (Ejemplo 1.123),

[4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil]-(2-piperidin-1-il-etil)-amina (Ejemplo 1.124),

35 3-[7-(3-etil-amino-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.125),

etil-(3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina (Ejemplo 1.126),

- 3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.127),
 etil-(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina (Ejemplo 1.128),
 (3-{3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etil-amina (Ejemplo 1.129),
 etil-(3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina (Ejemplo 1.130),
 5 (4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina (Ejemplo 1.131),
 {3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-isopropil-amina (Ejemplo 1.132),
 N'-(3-{3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (Ejemplo 1.133),
 10 {3-[3-(2-ciclohex-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-etil-amina (Ejemplo 1.134),
 etil-(3-{3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina (Ejemplo 1.135),
 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(4-piperidin-1-il-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.136),
 (3-{3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etil-amina (Ejemplo 1.137),
 isopropil-{3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-amina (Ejemplo 1.138),
 15 (3-metil-butil)-{3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-amina (Ejemplo 1.139),
 3-(7-{3-[(3-metil-butil-amino)-metil]-fenil}-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-benzamida (Ejemplo 1.140),
 (3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-(3-metil-butil)-amina (Ejemplo 1.141),
 N'-(3-{3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (Ejemplo 1.142),
 20 3-[7-(4-propil-amino-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.143),
 {3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil}-metil-amina (Ejemplo 1.144),
 3-[7-(3-etil-amino-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.145), y
 etil-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-furan-2-il-metil}-amina (Ejemplo 1.146),
 25 se preparan mediante un método análogo a 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.110) utilizando el producto intermedio apropiado y reemplazando la metilpiperazina por la amina apropiada.

Ruta D

Ejemplo 1.147

N-(2-Hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida

- 30 Se disuelven éster etílico del ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.10) (1 equivalente, 0,098 mmol, 40 mg) y etanolamina (10 equivalentes, 0,98 mmol, 0,06 ml) en EtOH (2 ml), y se añade K₂CO₃ (1,5 equivalentes, 0,147 mmol, 20,3 mg). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 55°C. El disolvente se elimina a vacío y la reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida
 35 como un sólido blanco; [M+H]⁺ = 424.

Se prepara **N-etil-5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida** (Ejemplo 1.148) mediante un método análogo a N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.147)

utilizando el compuesto de éster apropiado y reemplazando la etanolamina por la amina apropiada.

Ruta E

Ejemplo 1.149

N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida

- 5 Se disuelven éster etílico del ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico (Ejemplo 1.11) (1 equivalente, 0,086 mmol, 35 mg) y etanolamina (10 equivalentes, 0,86 mmol, 0,05 ml) en EtOH (2 ml), y se añade K_2CO_3 (1,5 equivalentes, 0,128 mmol, 17,7 mg). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 55°C. El disolvente se elimina a vacío y la reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida como un sólido blanco; $[M+H]^+ = 424$.

Estos compuestos, concretamente,

N-(2-dimetil-amino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.150),

(4-metil-piperazin-1-il)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil)-metanona (Ejemplo 1.151),

N-(4-hidroxi-ciclohexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.152),

- 15 4-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzamida (Ejemplo 1.153),

4-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (Ejemplo 1.154) y

N-(2-dimetil-amino-etil)-4-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.155),

- 20 se preparan mediante un método análogo a N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.149) utilizando el compuesto de éster apropiado y reemplazando la etanolamina por la amina apropiada.

Ruta F

Ejemplo 1.156

5-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida

- 25 Se disuelven 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinonitrilo (Ejemplo 1.8) (1 equivalente, 0,099 mmol, 40 mg) e hidróxido de potasio (10 equivalentes, 0,99 mmol, 64,8 mg) en t BuOH (2 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 1,5 horas. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se diluye con $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH 9/1 para proporcionar 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida como un sólido amarillo; $[M+H]^+ = 381$.

Se prepara 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida (Ejemplo 1.157) mediante un método análogo a 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida (Ejemplo 1.156) utilizando el producto intermedio apropiado.

- 35 **Ruta H**

Ejemplo 1.158

3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piridin-2-ol

- 40 Se disuelve 7-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.100) (1 equivalente, 0,38 mmol, 145 mg) en EtOH (0,5 ml) y se añade HCl (al 37% en H_2O , 0,04 equivalentes, 0,015 mmol, 0,5 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y se enfría hasta temperatura ambiente antes de añadir H_2O . El pH se ajusta a 7 con la adición de NaOH (4 N) y la suspensión se filtra. El sólido se lava con una mezcla de $H_2O/EtOH$ 4:1

y se seca a vacío para proporcionar 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piridin-2-ol como un aceite de color amarillo claro; $[M+H]^+ = 365$

Ruta I

Ejemplos 1.159 y 1.160

5 7-(6-Etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina y 1-etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona

Se disuelven 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.37) (1 equivalente, 0,096 mmol, 35 mg), yodoetano (1,5 equivalentes, 0,144 mmol, 22,5 mg), yoduro de sodio (1,5 equivalentes, 0,155 mmol, 21,5 mg) y carbonato de cesio (2,99 equivalentes, 0,287 mmol, 93,6 mg) en DMF (2 ml) y se calientan a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con Na_2CO_3 . La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH 8/2 para proporcionar 7-(6-etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; $[M+H]^+ = 393$, y 1-etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona como un sólido amarillo; $[M+H]^+ = 393$.

15 Estos compuestos, concretamente,

3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.161),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-isobutoxi-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.162),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.163),

[3-(5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piridin-2-iloxi)-propil]-dimetil-amina (Ejemplo 1.164),

20 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.165),

1-etil-5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.166),

1-isobutil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.167),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.168),

25 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.169),

1-isopropil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.170),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.171),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1-isobutil-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.172),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.173),

30 7-(6-ciclopropil-metoxi-piridin-3-il)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.174),

3-[7-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.175) y

3-[7-(6-isobutoxi-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.176),

se preparan mediante un método análogo a 7-(6-etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina y 1-etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 1.159 y Ejemplo 1.160) utilizando el producto intermedio apropiado y el haluro de alquilo apropiado.

35

Ruta J

Ejemplo 1.177

3-[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina

5 Se disuelven 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenol (Ejemplo 1.102) (1 equivalente, 0,131 mmol, 50 mg), monoclóhidrato de 1-(3-cloro-propil)-piperidina (2,0 equivalentes, 0,262 mmol, 53,7 mg) y carbonato de potasio (3,0 equivalentes, 0,394 mmol, 54,4 mg) en DMF (4 ml) y se calientan a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH 7/3 para proporcionar 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; [M+H]⁺ = 507.

10 Se prepara [3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenoxi)-propil]-dimetil-amina (Ejemplo 1.178) mediante un método análogo a 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.177) utilizando cloruro de 3-dimetil-amino-1-propilo. HCl en lugar de monoclóhidrato de 1-(3-cloro-propil)-piperidina.

Ruta K**Ejemplo 1.179****15 3-{3-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-metil-amino-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida**

20 Se disuelven [4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-metil-amina (producto intermedio YE) (1 equivalente, 0,093 mmol, 46 mg) y ácido 3-metil-amino-carbonil-fenil-borónico (1,1 equivalentes, 0,103 mmol, 18,4 mg) en dioxano (1 ml), EtOH (1 ml) y agua (0,5 ml), y se añade K₂CO₃ (2 equivalentes, 0,187 mmol, 25,8 mg). Se añade Pd(PPh₃)₄ (0,1 equivalentes, 0,009 mmol, 10,8 mg), y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 140°C durante 20 minutos. El disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-amino-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida como un sólido de color amarillo claro; [M+H]⁺ = 592.

Estos ejemplos, concretamente,

25 ácido {4-[3-(2-metil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 1.180),

{6-(4-fluoro-fenil)-4-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-piridin-2-il}-metil-amina (Ejemplo 1.181),

metil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ejemplo 1.182),

N-metil-3-[3-(2-metil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ejemplo 1.183),

3-[3-(2-isopropil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.184),

30 isopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ejemplo 1.185),

3-[3-(2-isopropil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.186),

3-[3-(2-ciclopropil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.187) y

ciclopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ejemplo 1.188),

35 se preparan mediante un método análogo a 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-amino-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 1.179) partiendo del producto intermedio apropiado y reemplazando el ácido 3-metil-amino-carbonil-fenil-borónico por el ácido borónico apropiado.

Ruta L**Ejemplo 1.189****{4-[7-(3-Etil-amino-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-6-fenil-piridin-2-il}-isopropil-amina**

40 A una disolución de 3-[3-(2-isopropil-amino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído (Ejemplo 1.186) (1 equivalente, 0,055 mmol, 30 mg) en metanol (2 ml) se le añaden etilamina (10 equivalentes, 0,55, 0,27 ml)

5 y ácido acético (2 equivalentes, 0,11 mmol, 6,59 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (5 equivalentes, 0,27 mmol, 58,2 mg) a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas adicionales. La reacción se diluye con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lava con NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae además con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el disolvente se elimina a vacío. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 4-[7-(3-etil-amino-metil-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-6-fenil-piridin-2-il]-isopropil-amina como un sólido de color amarillo claro; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462$.

Ruta M

10 Ejemplo 1.190

3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

15 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Ejemplo 1.103) (1,0 equivalentes, 0,2 mmol, 90 mg) en dioxano/MeOH (1 ml, 1 ml) y se añade HCl (4 M en dioxano, 10,0 equivalentes, 2,0 mmol, 0,5 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$.

Estos ejemplos, concretamente,

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.191) y

3-[7-(1,2,3,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.192)

20 se preparan mediante un método análogo a 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.190) partiendo del producto intermedio apropiado.

Ruta N

Ejemplo 1.193

7-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

25 A una disolución de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.190) (1,0 equivalentes, 0,2 mmol, 90 mg) en metanol (2 ml), se le añaden acetona (10 equivalentes, 1,04, 0,76 ml) y ácido acético (2 equivalentes, 0,21 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (5 equivalentes, 0,52 mmol, 116 mg) a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas adicionales. La reacción se diluye con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lava con NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae además con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el disolvente se elimina a vacío. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido de color amarillo claro; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$.

35 Estos ejemplos, concretamente,

7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.194),

7-(1-isobutil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.195),

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.196), y

3-[7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida (Ejemplo 1.197),

40 se preparan mediante un método análogo a 7-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.193) partiendo del producto intermedio apropiado y reemplazando la acetona por el reactivo apropiado.

Ruta O

Ejemplo 1.198**3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina**

Se disuelve 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.190) (1,0 equivalentes, 1,15 mmol, 0,51 g) en metanol (20 ml) y Pd/C (al 10%, 1,15 equivalentes, 1,32 mmol, 140 mg) y la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente durante 16 h (presión de 4 bar). El sólido se elimina mediante filtración y el disolvente se evapora hasta sequedad para proporcionar 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo claro que no requirió ninguna purificación adicional; $[M+H]^+$ = 391.

Ruta P**Ejemplo 1.199****10 7-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina**

A una disolución de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.198) (1,0 equivalentes, 0,16 mmol, 80 mg) en MeOH (2 ml), se le añaden acetona (10 equivalentes, 1,6 mmol, 0,12 ml) y ácido acético (2 equivalentes, 0,33 mmol, 0,19 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (5 equivalentes, 0,82 mmol, 183 mg) a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas adicionales. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con NaHCO₃. La fase acuosa se extrae además con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a vacío. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido de color amarillo claro; $[M+H]^+$ = 397.

20 Estos ejemplos, concretamente,

7-(1-metil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.200) y

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1-propil-piperidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.201),

se preparan mediante un método análogo a 7-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.199) partiendo del producto intermedio apropiado y reemplazando la acetona por el reactivo apropiado.

25 Ruta Q**Ejemplo 1.202****1-{4-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona**

A una disolución de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.198) (1,0 equivalentes, 0,20 mmol, 80 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añaden trietilamina (3 equivalentes, 0,61 mmol, 0,09 ml) y cloruro de acetilo (1,5 equivalentes, 0,31 mmol, 0,02 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en NaHCO₃ (50 ml) y la fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina a vacío. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar 1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona como un sólido blanco; $[M+H]^+$ = 397.

Estos ejemplos, concretamente,

2-dimetil-amino-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ejemplo 1.203),

(S)-2-metil-amino-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona (Ejemplo 1.204),

{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-pirrolidin-2-il-metanona (Ejemplo 1.205),

40 2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ejemplo 1.206),
y

2-imidazol-1-il-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ejemplo 1.207),

se preparan mediante un método análogo a 1-(4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-piperidin-1-il)-etanona (Ejemplo 1.202) reemplazando el cloruro de acetilo por el cloruro de acilo apropiado.

Ejemplos 1.208 a 1.215

Estos compuestos, concretamente,

- 5 7-cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.208 = producto intermedio DA),
 7-cloro-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.209 = producto intermedio DD),
 7-cloro-3-[3-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.210 = producto intermedio AC),
 7-cloro-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.211 = producto intermedio DK),
 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.212 = producto intermedio AA),
 10 7-cloro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.213 = producto intermedio DB),
 7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 1.214 = producto intermedio DN) y
 3-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-benzamida (Ejemplo 1.215 = producto intermedio AB)

se preparan según los métodos descritos en la sección de productos intermedios.

Ejemplo 2.1

15 **[4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol**

Etapas 1: 4-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

- Se agitan yoduro de cobre (I) (0,1 equivalentes, 1,45 g, 7,68 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2 equivalentes, 0,153 moles, 32,5 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante la adición de 3-bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio F) (25 g, 77 mmol, 1 equivalente) en alcohol isopropílico (200 ml),
 20 etilenglicol (2 equivalentes, 0,153 moles, 8,5 ml) y finalmente trans-4-amino-ciclohexanol (2 equivalentes, 17,5 g, 153 mmol) La reacción se calienta a 80°C durante 40 horas. La mayor parte del disolvente se elimina a vacío y el residuo se diluye con agua (500 ml) y se extrae con EtOAc (500 ml, 3 veces). Las porciones orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-15% en EtOAc da 4-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol; [M+H]⁺ = 310 (312).

25 Etapas 2: [4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- A una disolución de 4-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (1 equivalente, 9,6 mmol, 3 g), ácido 3-cloropirid-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 10,1 mmol, 1,6 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 19 mmol, 2 g) en dioxano (45 ml) y agua (13,5 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,96 mmol, 679 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 343/345.

Ejemplo 2.2

[4-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 2.1 reemplazando el ácido 3-cloropirid-4-il-borónico (etapa 2) por el ácido borónico apropiado.

Ejemplo 2.3

4-(3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

A [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.1) (1 equivalente, 100 mg, 0,29

mmol), ácido 3-furilborónico (1,05 equivalentes, 0,3 mmol, 34 mg), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 0,58 mmol, 62 mg) en etanol (2 ml) y H₂O (0,7 ml), bajo una atmósfera inerte, se les añade tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0,1 equivalentes, 0,029 mmol, 21 mg). La reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 80°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con H₂O (5 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-2,5% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 375.

Ejemplos 2.4 a 2.6

Estos ejemplos, concretamente,

4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.4),

10 4-(3-(2-furanil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.5) y

4-{3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino}-ciclohexanol (Ejemplo 2.6)

se preparan de manera análoga al Ejemplo 2.3 reemplazando el ácido 3-furilborónico por el ácido borónico apropiado.

Ejemplo 2.7

15 **[4-[3-(2-Etoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol**

Se agitan Cs₂CO₃ (5 equivalentes, 1,45 mmol, 480 mg) y tamices moleculares de 4 Angstroms (400 mg) en una mezcla de DMSO (5 ml) y etanol (5 equivalentes, 0,8 ml). A esta suspensión se le añade [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.1) (1 equivalente, 100 mg, 0,29 mmol). La reacción se calienta a 120°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (20 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío para dar un aceite azul. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con metanol al 0-10% en EtOAc. El residuo resultante se carga sobre un cartucho SCX-2 (carga de resina de 0,67 mmol/g) eluyendo con metanol seguido por NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólicas se concentran a vacío y se secan a vacío para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 353.

25 **Ejemplo 2.8**

[2-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

Se agitan 6-cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio G) (1 equivalente, 200 mg, 0,769 mmol), terc-butóxido de sodio (2,4 equivalentes, 1,8 mmol, 177 mg), acetato de paladio (17 mg, 0,1 equivalentes), (R)-1-[(1S)-2-(difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (43 mg, 0,1 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón en DME (3 ml) y se desgasifican completamente antes de añadir 2-amino-ciclohexanol (2 equivalentes, 1,53 mmol, 176 mg). La reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 100°C durante 2 horas. La mayor parte del disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se carga sobre un cartucho SCX-2 (carga de resina de 0,67 mmol/g) eluyendo con metanol seguido por NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólicas se concentran a vacío y se purifican adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 339.

Ejemplo 2.9

3,6-Bis-(2-Metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una disolución de 3-bromo-6-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio H) (1 equivalente, 0,72 mmol, 0,2 g), ácido 3-metoxi-pirid-4-il-borónico (1,0 equivalentes, 0,72 mmol, 0,11 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 1,44 mmol, 152 mg) en dioxano (45 ml) y agua (13,5 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se le añade cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,07 mmol, 50 mg). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 25-75% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 333.

Ejemplo 2.10

3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-N-metil-benzamida

Se disuelven 6-cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio I) (50 mg, 0,169 mmol, 1 equivalente), ácido 3-(N-metil-amino-carbonil)-fenil-borónico (91 mg, 0,51 mmol, 3 equivalentes), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,0169 mmol, 0,1 equivalentes) y tetrafluoro-borato de tri-terc-butilfosfonio (9,8 mg, 0,0338 mmol, 0,2 equivalentes) en etanol (1,5 ml) y carbonato de sodio acuoso 2 M (0,4 ml) bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla se calienta utilizando radiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con agua (1,5 ml) y acetato de etilo (1,5 ml). La fase orgánica se separa y se carga sobre un cartucho SCX-2 (1 g de resina, 0,67 mmol/g) eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólicas se concentran a vacío y se secan a vacío para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 395.

10 **Ejemplos 2.11-2.20 y 2.23-2.36**

Estos ejemplos, concretamente,

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.11),

6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.12),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.13),

15 **3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina** (Ejemplo 2.14),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.15),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.16),

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ejemplo 2.17),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-metil-benzamida (Ejemplo 2.18),

20 **3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina** (Ejemplo 2.19), y

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-metan-sulfonamida (Ejemplo 2.20),

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-metil-bencen-sulfonamida (Ejemplo 2.23),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.24),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-benzamida (Ejemplo 2.25),

25 **N-ciclopropil-4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-benzamida** (Ejemplo 2.26),

N-{4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ejemplo 2.27),

ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-pirazol-1-il}-acético (Ejemplo 2.28),

éster metílico del ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-benzoil-amino}-acético (Ejemplo 2.29),

30 **éster metílico del ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-pirazol-1-il}-acético** (Ejemplo 2.30),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.31),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.32),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-isopropil-benzamida (Ejemplo 2.33),

35 **4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida** (Ejemplo 2.34),

N-{5-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-piridin-2-il}-acetamida (Ejemplo 2.35),

[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.36),

se preparan mediante un método análogo a 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-N-metil-benzamida (Ejemplo 2.10) reemplazando el ácido 3-(N-metil-amino-carbonil)-fenil-borónico por el ácido borónico apropiado.

5 **Ejemplo 2.21**

(1RS,3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

10 Este compuesto se prepara de una manera análoga a 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.3) reemplazando [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.1) por 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio J); [M+H]⁺ 409.

Ejemplo 2.22

(1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-Butil-amino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

Etapa 1: (1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-Butil-amino-6-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

15 Se calienta una disolución de 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio J) (34 mg) t-butilamina (2 ml) utilizando radiación de microondas a 180°C durante 60 horas. La mezcla resultante se diluye con EtOAc y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-Butil-amino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol.

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.3) reemplazando [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.1) por (1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-butil-amino-6-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (etapa 1); [M+H]⁺ 446.

Ejemplo 2.37

[4-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

25 Se calienta una mezcla que comprende [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.1) (1 equivalente, 0,29 mmol, 100 mg), pirazol (5 equivalentes, 1,45 mmol, 99 mg) y carbonato de cesio (3 equivalentes, 0,87 mmol, 284 mg) en DMF (25 ml) utilizando radiación de microondas a 145°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se carga sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2 M en metanol. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se tritura con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 375.

30

Ejemplos 2.38-2.39

Estos ejemplos, concretamente,

4-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.38), y

[4-[3-(2-pirrol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.39),

35 se preparan mediante un método análogo a [4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.37) reemplazando el pirazol por el heterociclo apropiado.

Ejemplo 2.40

(1SR,2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

40 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,2SR)-2-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio K) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.41**3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina**

El compuesto del título se prepara a partir de 3-(2-cloro-piridinil)-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio L) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

5 **Ejemplo 2.42****3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il-6-pirimidin-5-il-imidazo-[1,2-a]-piridina**

El compuesto del título se prepara a partir de 6-cloro-3-(2-pirazolil-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio M) y ácido 5-pirimidil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.10.

Ejemplos 2.43-2.53 y 2.56

10 Los siguientes compuestos, concretamente,

morfolin-4-il-{4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-fenil]metanona (Ejemplo 2.43),

6-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.44),

Dimetil-{5-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-piridin-2-il}-amina (Ejemplo 2.45),

N-{3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-metan-sulfonamida (Ejemplo 2.46),

15 **6-(1H-pirazol-3-il)-3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina** (Ejemplo 2.47),

N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-bencen-sulfonamida (Ejemplo 2.48),

N-(ciclopropil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-bencen-sulfonamida (Ejemplo 2.49),

N-(terbutil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-bencen-sulfonamida (Ejemplo 2.50),

20 **metil-éster del ácido {4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-benzoil-amino}-acético** (Ejemplo 2.51),

4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-benzamida (Ejemplo 2.52),

N-{4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ejemplo 2.53), y

6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.56),

25 se preparan mediante un método análogo a 3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il-6-pirimidin-5-il-imidazo-[1,2-a]-piridina (Ejemplo 2.42) reemplazando el ácido 5-pirimidil-borónico por el ácido borónico apropiado.

Ejemplo 2.54**2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-propanol-2-ol**

30 Se disuelve éster metílico del ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico (producto intermedio N) (20 mg, 0,063 mmol) en THF (6 ml) y se trata con bromuro de metil-magnesio 3,0 M en éter (0,2 ml, 10 equivalentes). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se extingue mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y se diluye con éter. La porción orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2.55**(1SR,3SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol**

35 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3SR)-3-[3-(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio O) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito

en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.57

(1SR,3SR)-3-[3-(2-Fluoro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

5 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3SR)-3-[3-(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio P) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.58

(1SR,3SR)-3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

10 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio Q) y ácido ciclopent-1-enil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplos 2.59-2.60 y 2.62-2.70

Los siguientes compuestos, concretamente,

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(2-metil-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.59),

15 **(1SR,3SR)-3-[3-(2-(5-metil-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol** (Ejemplo 2.60),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-isoxazol-4-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.62),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(2H-pirazol-3-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.63),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.64),

20 **(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol** (Ejemplo 2.65),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.66),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.67),

25 **(1SR,3SR)-3-[3-(2-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol** (Ejemplo 2.68),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.69), y

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.70),

30 se preparan mediante un método análogo a (1SR,3SR)-3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (Ejemplo 2.58) reemplazando el ácido ciclopent-1-enil-borónico por el ácido borónico apropiado.

Ejemplo 2.61

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(3-Trifluoro-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

35 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio Q) y 3-trifluoro-metil-pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

Ejemplos 2.71 y 2.72

Los siguientes compuestos, concretamente,

(1SR,3SR)-3-[3-(2-(3-cloro-pirazol-1-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.71) y

(1SR,3SR)-3-[3-(2-[1,2,3]-triazol-2-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.72),

- 5 se preparan mediante un método análogo a (1SR,3SR)-3-[3-(2-(3-trifluoro-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.61) reemplazando el 3-trifluoro-metil-pirazol por el heterociclo apropiado.

Ejemplo 2.73

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio R) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.74

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio S) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.75

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Fluoro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 20 El compuesto del título se prepara a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2-cloro-6-fluoro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (producto intermedio T) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.76

(1S,3S)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 25 El compuesto del título se prepara a partir de (S/S)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio U) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.77

(1S,3S)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 30 El compuesto del título se prepara a partir de (S/S)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio U) y pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

Ejemplos 2.78 a 2.80

Los siguientes compuestos, concretamente,

(1S,3S)-3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.78),

- 35 **(1S,3S)-3-[3-[2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol** (Ejemplo 2.79) y

(1S,3S)-3-[3-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.80),

se preparan mediante un método análogo a (1S,3S)-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.77) reemplazando el pirazol por el heterociclo apropiado.

Ejemplo 2.81

(1RS,3RS)-3-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 5 Este compuesto se prepara a partir de (1RS,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio J [etapa 1]) y ácido 3-(1H-pirazol-1-il)-fenil-borónico de manera análoga al Ejemplo 2.1 (etapa 2).

Ejemplo 2.82

(1R,3R)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de (R/R)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio V) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.83

(1R,3R)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de -(R/R)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio V) y pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

Ejemplos 2.84 a 2.86

Los siguientes compuestos, concretamente,

(1R,3R)-3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.84),

- 20 **(1R,3R)-3-[3-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol** (Ejemplo 2.85) y

(1R,3R)-3-[3-[2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.86)

- 25 se preparan mediante un método análogo a (1S,3S)-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.77) reemplazando el pirazol por el heterociclo apropiado.

Ejemplo 2.87

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

- 30 El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio W) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.88

(1SR,3RS)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

- 35 El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio W) y pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

Ejemplo 2.89

(1SR,3RS)-1-Metil-3-[3-[2-(3-trifluoro-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio W) y 3-trifluoro-metil-pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

Ejemplo 2.90

5 **(1SR,3RS)-1-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol**

El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio W) y ácido fenil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3.

Ejemplo 2.91

10 **(1RS,3RS)-3-[3-[2-(3-Ciclopropil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol**

El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio X) y 3-ciclopropil-pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

15 **Ejemplo 2.92**

(1RS,3RS)-3-[3-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio X) y 3,5-dimetil-pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37.

20 **Ejemplo 2.93 y 2.97**

(1S,3S)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.93) y **(1R,3R)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol** (Ejemplo 2.97)

Se prepara (1RS,3RS)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio X) y pirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37, y posteriormente se separan mediante cromatografía quiral {fase móvil: 40% de metanol + DEA al 0,1% / 60% de CO₂; Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 µm} para proporcionar (1S,3S)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.93) y (1R,3R)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.97).

30 **Ejemplo 2.94 y 2.96**

(1S,3S)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (Ejemplo 2.94) y **(1R,3R)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol** (Ejemplo 2.96),

Se prepara (1RS,3RS)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol a partir del (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto intermedio X) y ácido 3-furil-borónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.3, y posteriormente se separan mediante cromatografía quiral {fase móvil: 40% de metanol + DEA al 0,1% / 60% de CO₂; Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 µm}, para proporcionar (1S,3S)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (Ejemplo 2.94) y (1R,3R)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (Ejemplo 2.96).

40 **Ejemplos 2.95 y 2.98**

(1S,3S)-1-Metil-3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.95) y **(1R,3R)-1-metil-3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol** (Ejemplo 2.98),

Se prepara (1RS,3RS)-1-metil-3-[3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol (producto

intermedio X) y 3-metilpirazol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.37, y posteriormente se separan mediante cromatografía quiral {Fase móvil: 40% de metanol + DEA al 0,1% / 60% de CO₂: Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 μm}, para proporcionar (1S,3S)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.95) y (1R,3R)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol (Ejemplo 2.98).

Preparación de compuestos intermedios

Producto intermedio AA

7-Cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina

Etapa AA1: 7-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

10 Se añade 4-cloro-piridin-2-il-amina (1 equivalente, 38,9 mmol, 5 g) a una disolución de aldehído cloroacético (3 equivalentes, 117 mmol, 15,1 ml) en EtOH (60 ml). Se añade NaHCO₃ (2 equivalentes, 77,8 mmol, 6,53 g) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 17 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido rojo; [M+H]⁺ = 153.

15 Etapa AA2: 3-Bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

Se disuelve 7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 38,9 mmol, 5,93 g) en DMF (20 ml) a 0°C y se añade NBS (1,1 equivalentes, 42,8 mmol, 7,61 g). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y se diluye con EtOAc. La mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 3-bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido marrón; [M+H]⁺ = 232.

20 Etapa AA3: 7-Cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina

Se disuelven 3-bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 2,59 mmol, 600 mg) y ácido 3-(1H-pirazolil)-fenil-borónico (1,2 equivalentes, 1,04 mmol, 195 mg) en DME (5 ml) y agua (1,5 ml), y se añade Na₂CO₃ (0,65 equivalentes, 1,68 mmol, 209 mg). Se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0,04 equivalentes, 0,104 mmol, 72,8 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido marrón; [M+H]⁺ = 295.

Estos ejemplos, concretamente,

30 3-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-benzamida (producto intermedio AB),

7-cloro-3-[3-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio AC), y

7-cloro-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio AD),

se preparan de una manera análoga a 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio AA) reemplazando el ácido 3-1H-pirazolil-fenil-borónico (etapa AA3) por el ácido borónico apropiado.

35 **Producto intermedio DA**

7-Cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

Etapa DA1: 7-Cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

40 Se disuelven 3-bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 6,48 mmol, 1,5 g) y ácido 2-cloro-piridin-4-borónico (1 equivalente, 6,48 mmol, 1,02 g) en DME (6 ml) y agua (2 ml), y se añade Na₂CO₃ (2 equivalentes, 13,0 mmol, 1,61 g). Se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0,06 equivalentes, 0,389 mmol, 273 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido naranja; [M+H]⁺ = 265.

Etapa DA2: 7-Cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

Se disuelven 7-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 1,136 mmol, 300 mg) y ácido fenil-borónico (1 equivalente, 1,136 mmol, 138 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml), y se añade Na₂CO₃ (2 equivalentes, 2,27 mmol, 282 mg). Se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 equivalentes, 0,114 mmol, 79,7 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 7-cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; [M+H]⁺ = 306.

Estos ejemplos, concretamente,

- 10 7-cloro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DB),
 7-cloro-3-(2-m-tolil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DC),
 7-cloro-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DD),
 7-cloro-3-(2-ciclohex-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DE),
 7-cloro-3-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DF),
 15 7-cloro-3-[2-(4,4-dimetil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DG),
 7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DH),
 7-cloro-3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DI),
 7-cloro-3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DJ),
 7-cloro-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DK),
 20 7-cloro-3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DL),
 7-cloro-3-[2-(3-metil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DM) y
 7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DN)

se preparan de manera análoga a 7-cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio DA) reemplazando el ácido fenil-borónico por el ácido borónico apropiado.

25 **Producto intermedio EA**3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-N-metil-benzamidaEtapa EA1: 7-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina

Se añade 4-bromo-piridin-2-il-amina (1 equivalente, 5,78 mmol, 1 g) a una disolución de aldehído cloroacético (5 equivalentes, 28,9 mmol, 5 ml) en EtOH (25 ml). Entonces se añade NaHCO₃ (2 equivalentes, 11,6 mmol, 971 g) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 17 horas. El disolvente se elimina entonces a vacío y el producto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar 7-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido color marrón; [M+H]⁺ = 198.

Etapa EA2: 3-Imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il-N-metil-benzamida

Se disuelven 7-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 0,5 mmol, 100 mg) y ácido (3-metil-aminocarbonil-fenil)-borónico (1,1 equivalentes, 0,558 mmol, 99,9 mg) en DME (3 ml) y agua (0,8 ml), y se añade Na₂CO₃ (3 equivalentes, 1,52 mmol, 161 mg). Entonces se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 equivalentes, 0,025 mmol, 17,8 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar 3-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il-N-metil-benzamida como un sólido marrón; [M+H]⁺ = 252.

Etapa EA3: 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-N-metil-benzamida

Se disuelve 3-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il-N-metil-benzamida (1 equivalente, 0,398 mmol, 100 mg) en DMF (4 ml) a 0°C y se añade NBS (1,1 equivalentes, 0,438 mmol, 77,9 mg). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y entonces se diluye con EtOAc. La mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para proporcionar 3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-N-metil-benzamida como un sólido marrón; [M+H]⁺ = 331.

Producto intermedio EB3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina

Este compuesto se prepara de una manera análoga a 3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-N-metil-benzamida (producto intermedio EA) reemplazando el ácido (3-metil-amino-carbonil-fenil)-borónico (etapa EA2) por el ácido 4-piridin-borónico.

Producto intermedio F3-Bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina

15 Etapa F1: 6-Yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una disolución de cloroacetaldehído acuoso al 50% (1,5 equivalentes, 125 mmol, 16 ml) en etanol (625 ml) se le añade 2-amino-5-yodo-piridina (1 equivalente, 113 mmol, 25 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en agua (400 ml). La disolución acuosa se trata con bicarbonato de sodio a pH = 8 y se extrae con DCM (250 ml, 3 veces). La porción orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora para dar un sólido beis del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) 8,44 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 9,4 Hz), y 7,33 (1H, d, J = 9,58 Hz).

Etapa F2: 3-Bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una mezcla que comprende 6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 95 mmol, 23,3 g) en ácido acético (220 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se le añade gota a gota bromo (1 equivalente, 95 mmol, 4,8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra. El sólido resultante se suspende en DCM (MeOH al 1%) (500 ml) y se lava con hidróxido de sodio 4 N (100 ml). Cuando el sólido se disuelve, la fase orgánica se separa, se seca (MgSO₄) y se evapora para dar un sólido beis; [M+H]⁺ 323 (325).

Producto intermedio G6-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

30 Etapa G1: 6-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una disolución de cloroacetaldehído acuoso al 50% (1,1 equivalentes, 291 mmol, 37 ml) en etanol (700 ml) se le añade 3-amino-6-cloro-piridina (1 equivalente, 264 mmol, 34 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en agua (400 ml). La disolución acuosa se trata con bicarbonato de sodio a pH = 8 y se extrae con DCM (250 ml, 3 veces), la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora para dar un sólido marrón (39,2 g) de 6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina; [M+H]⁺ 153(155).

Etapa G2: 3-Bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

A 6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 253 mmol, 39 g) en ácido acético (500 ml) bajo una atmósfera inerte se le añade gota a gota bromo (1 equivalente, 253 mmol, 13 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra para dar un sólido beis (64 g) de bromhidrato de 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina; [M+H]⁺ 232 (234).

Etapa G3: 6-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

A una disolución de 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 0,72 mmol, 0,2 g), ácido 2-metoxi-piridin-4-il-borónico (1,0 equivalentes, 0,72 mmol, 0,11 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 1,44 mmol, 0,152 g) en dioxano (0,6 ml) y agua (0,2 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (50 mg). La

mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 100°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0-25% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 260 (262).

5 **Producto intermedio H**

3-Bromo-6-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina

Etapa H1: 6-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina

10 A una disolución de cloroacetaldehído acuoso al 50% (1,1 equivalentes, 158 mmol, 20 ml) en etanol (625 ml) se le añade 3-amino-6-bromo-piridina (1 equivalente, 143 mmol, 25 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en agua (400 ml). La disolución acuosa se trata con bicarbonato de sodio a pH = 8 y se extrae con DCM (250 ml, 3 veces). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora para dar el compuesto del título como un sólido beis.

Etapa H2: 3-Bromo-6-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina

15 A 6-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 96 mmol, 19 g) en ácido acético (200 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se le añade gota a gota bromo (1 equivalente, 96 mmol, 4,9 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis; [M+H]⁺ = 275/277/278.

Producto intermedio I

6-Cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

20 Etapa I1: 6-Cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

25 A una disolución de 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 18,1 mmol, 4,2 g), ácido 2-cloro-piridin-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 19 mmol, 3 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 36,2 mmol, 3,84 g) en dioxano (30 ml) y agua (10 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (1,23 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 264 (266).

Etapa I2: 6-Cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

30 A una disolución de 6-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 8,75 mmol, 2,31 g), ácido 3-furil-borónico (1,05 equivalentes, 9,1 mmol, 1,02 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 17,5 mmol, 1,84 g) en dioxano (25 ml) y agua (9 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (614 mg). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se purifican pasándolas a través de un cartucho SCX-2 (20 g de resina, 0,67 mmol/g) y eluyendo la fracción básica con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se purifican mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con isohexano al 50% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 295 (297).

Producto intermedio J

1-(RS/RS)-3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

Etapa J1: (1SR,3SR)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

40 Se agitan yoduro de cobre (I) (0,1 equivalentes, 0,8 g, 0,43 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2 equivalentes, 43,4 mmol, 9,2 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante la adición de 3-bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio F) (7 g, 21,7 mmol, 1 equivalente) en alcohol isopropílico (75 ml), etilenglicol (2 equivalentes, 43,4 mmol, 2,4 ml) y finalmente trans-(RS/RS)-3-amino-ciclohexanol (2 equivalentes, 5 g, 43,4 mmol). La reacción se calienta a 95°C durante 40 horas. La mayor parte del disolvente se elimina a vacío y el residuo se diluye con agua (500 ml) y se extrae con EtOAc : Metanol (9:1) (500 ml, 3 veces). Las porciones orgánicas combinadas se pasan a través de resina SCX (ácido sulfónico soportado en sólido) (95 g) eluyendo con metanol seguido por NH₃ 2 M en MeOH (250 ml). El lavado de amoníaco básico se concentra a vacío y la purificación del

residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 310$ (312).

Etapa J2: 1-(RS/RS)-3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

5 A una disolución de 3-trans-RS/RS-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (1 equivalente, 10,1 mmol, 3,4 g), 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-4-il (1,05 equivalentes, 10,1 mmol, 2,9 g), Na_2CO_3 (2 equivalentes, 19 mmol, 2 g) en dioxano (45 ml) y agua (13,5 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,96 mmol, 679 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 343/345$.

Producto intermedio K

(1SR,2SR)-2-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga a la de 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (producto intermedio J) sustituyendo trans-(RS/RS)-3-amino-ciclohexanol por trans-(SR/SR)-2-amino-ciclohexanol en la etapa 1.

Producto intermedio L

3-(2-Cloro-piridinil)-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina

Etapa L1: 6-Trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina

20 A una disolución de cloroacetaldehído acuoso al 50% (1,1 equivalentes, 6,8 mmol, 0,862 ml) en etanol (30 ml) se le añade 3-amino-6-trifluoro-metil-piridina (1 equivalente, 6,2 mmol, 1 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en agua (10 ml). La disolución acuosa se trata con bicarbonato de sodio a pH = 8 y se extrae con DCM (25 ml, 3 veces). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora para dar el compuesto del título como un sólido beis.

25 Etapa L2: 3-Bromo-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina

A 6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 6,2 mmol, 1,1 g) en ácido acético (15 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se le añade gota a gota bromo (1 equivalente, 6,2 mmol, 0,313 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis; $[M+H]^+ = 266$ (268).

30 Etapa L3: 3-(2-Cloro-piridinil)-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina

35 A una disolución de 3-bromo-6-trifluoro-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 2,9 mmol, 0,77 g), ácido 2-cloro-piridin-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 3,05 mmol, 0,478 g), Na_2CO_3 (2 equivalentes, 5,81 mmol, 0,616 g) en dioxano (45 ml) y agua (13,5 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,03 mmol, 200 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 297/299$.

Producto intermedio M

6-Cloro-3-(2-pirazolil-1-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

40 Una mezcla que comprende [6-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio I, etapa 1) (1 equivalente, 10 mmol, 2,67 g), pirazol (5 equivalentes, 50 mmol, 3,44 g) y carbonato de cesio (3 equivalentes, 30 mmol, 9,9 g) en DMF (25 ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 145°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se carga sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2 M en metanol. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se tritura con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 296/298$.

Producto intermedio N

Éster metílico del ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílicoEtapa N1: Éster metílico del ácido imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico

5 A una disolución de cloroacetaldehído acuoso al 50% (1,1 equivalentes, 36 mmol, 4,6 ml) en etanol (120 ml) se le añade éster metílico del ácido 6-amino-nicotínico (1 equivalente, 33 mmol, 5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto crudo se disuelve en agua (400 ml). La disolución acuosa se trata con bicarbonato de sodio a pH = 8 y se extrae con DCM (250 ml, 3 veces). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora para dar el compuesto del título como un sólido beis.

Etapa N2: Éster metílico del ácido 3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico

10 A éster metílico del ácido imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico (1 equivalente, 33 mmol, 5,8 g) en ácido acético (60 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se le añade gota a gota bromo (1 equivalente, 33 mmol, 1,7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis; [M+H]⁺ = 255/257.

Etapa N3: Éster metílico del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico

15 A una disolución del éster metílico del ácido 3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico (1 equivalente, 23 mmol, 5,9 g), ácido 2-cloro-piridin-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 24 mmol, 3,8 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 46 mmol, 4,9 g) en dioxano (40 ml) y agua (15 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 2,4 mmol, 1,6 g). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 287/289.

20

Etapa N4: Éster metílico del ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico

25 A éster metílico del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-carboxílico (1 equivalente, 800 mg, 2,8 mmol), ácido 3-furil-borónico (1,05 equivalentes, 3 mmol, 0,325 mg), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 5,6 mmol, 590 mg) en dioxano (6 ml) y H₂O (3 ml), bajo una atmósfera inerte, se les añade tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0,1 equivalentes, 195 mg). La reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 80°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con H₂O (5 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-2,5% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 320.

Producto intermedio O30 (1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

35 A una disolución de 3-trans-RS/RN-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol [intermediario J, etapa 2] (1 equivalente, 10,1 mmol, 3,4 g), 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (1,05 equivalentes, 10,1 mmol, 2,9 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 19 mmol, 2 g) en dioxano (45 ml) y agua (13,5 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,96 mmol, 224 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 343/345.

Producto intermedio P40 (1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-6-fluoro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol

45 A una disolución de 3-trans-RS/RN-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol [producto intermedio J, etapa 2] (1 equivalente, 0,1 g), 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (1,05 equivalentes, 82 mg), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 68 mg) en etanol (2 ml) y agua (0,2 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 0,96 mmol, 22 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 360.

Producto intermedio Q(1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

5 A una disolución de 3-trans-RS/R5S-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol [producto intermedio J, etapa 2] (1 equivalente, 13,7 mmol, 4,25 g), ácido 3-cloro-piridin-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 15 mmol, 2,37 g), Na₂CO₃ (1 equivalente, 13,7 mmol, 1,4 g) en dioxano (125 ml) y agua (22 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 560 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 343/345.

Producto intermedio R(1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanolEtapa R1: (1SR,3RS)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

15 El compuesto del título se prepara a partir de 3-bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio F) y cis-(RS/SR)-3-amino-ciclohexanol (2 equivalentes, 5 g, 43,4 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (producto intermedio J etapa 1).

Etapa R2: (1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

20 A una disolución de (1SR,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol (1 equivalente, 1 mmol, 0,34 g), ácido 3-cloro-piridin-4-il-borónico (1,05 equivalentes, 1,05 mmol, 0,29 g), Na₂CO₃ (2 equivalentes, 1,9 mmol, 0,2 g) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio II (0,1 equivalentes, 70 mg). La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 343/345.

Producto intermedio S(1SR,3RS)-3-[3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina y (1SR,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol [producto intermedio R (etapa 1)] mediante un procedimiento análogo al del producto intermedio J (etapa 2).

Producto intermedio T(1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-fluoro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina y (1SR,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol [producto intermedio R (etapa 1)] mediante un procedimiento análogo a [producto intermedio J (etapa 2)].

Producto intermedio U(S/S)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanolEtapa U1: (1S,3S)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

40 Se agitan 3-bromo-6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (producto intermedio F) (1,5 equivalentes, 59,0 mmol, 19 g), etilenglicol (2 equivalentes, 79 mmol, 4,39 ml) y fosfato de potasio tribásico (2 equivalentes, 79 mmol, 16,7 g) en alcohol isopropílico (262 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añade trans-(S/S)-3-amino-ciclohexanol (1,0 equivalentes, 39 mmol, 4,5 g) seguido por yoduro de cobre (I) (0,1 equivalentes, 3,93 mmol, 0,8 g). La reacción se calienta a 85°C durante 40 horas. La mayor parte del disolvente se elimina a vacío y el residuo se diluye con agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). La mezcla bifásica se pasa a través de un lecho de Celite® 521. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc al 50-100% en iso-hexano para

45

proporcionar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 310$ (312).

Etapa U2: (S/S)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de 3-trans-S/S-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol y ácido 3-cloropirid-4-il-borónico de manera análoga a la descrita para el producto intermedio Q $[M+H]^+ = 343/345$.

5 **Producto intermedio V**

(R/R)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

Etapa V1: (1R,3R)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara de manera análoga a [producto intermedio U (etapa 1)] reemplazando el trans-(S/S)-3-amino-ciclohexanol por el trans-(R/R)-3-amino-ciclohexanol.

10 Etapa V2: -(R/R)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de 3-trans-R/R-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol y ácido 3-cloro-pirid-4-il-borónico de manera análoga a la descrita para el producto intermedio Q $[M+H]^+ = 343/345$.

Producto intermedio W

(RS/SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

15 Etapa W1: (1RS,3SR)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-1-metil-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara de una manera análoga a [producto intermedio U (etapa 1)] reemplazando el trans-(S/S)-3-amino-ciclohexanol por el cis-(1RS/3SR)-3-amino-1-metil-ciclohexanol.

Etapa W2: (RS/SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

20 El compuesto del título se prepara a partir de (1RS,3SR)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-1-metil-ciclohexanol y ácido 3-cloro-piridin-4-il-borónico de a manera análoga a la descrita para el producto intermedio Q $[M+H]^+ = 343/345$.

Producto intermedio X

(RS/RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

Etapa X1: (1RS,3RS)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-1-metil-ciclohexanol

25 El compuesto del título se prepara de manera análoga a [producto intermedio U (etapa 1)] reemplazando el trans-(S/S)-3-amino-ciclohexanol por el trans-(1RS/RS)-3-amino-1-metil-ciclohexanol.

Etapa X2: (RS/RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-1-metil-ciclohexanol

30 El compuesto del título se prepara a partir de (1RS,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-1-metil-ciclohexanol y ácido 3-cloropirid-4-il-borónico de manera análoga a la descrita para el producto intermedio Q $[M+H]^+ = 343/345$.

Producto intermedio YA

[4-(7-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina

Etapa YA1: 7-Cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina

35 Se disuelven 3-bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 equivalente, 3,02 mmol, 700 mg) y 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (1,1 equivalentes, 3,32 mmol, 1,01 g) en DME (4 ml) y agua (1 ml), y se añade Na_2CO_3 (1,5 equivalentes, 5,53 mmol, 562 mg). Se añade $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 equivalentes, 0,3 mmol, 212 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna

ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar 7-cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina como un sólido amarillo; $[M+H]^+ = 299$.

Etapa YA2: [6-Cloro-4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-metil-amina

5 Se disuelven 7-cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina (1,0 equivalentes, 0,64 mmol, 190 mg), metilamina (8 M en EtOH, 3,5 equivalentes, 2,2 mmol, 0,28 ml) y Cs_2CO_3 (2,5 equivalentes, 1,59 mmol, 518 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 160°C durante 30 minutos, y se diluye con CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se lava con $NaHCO_3$ y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 8:2 para
10 proporcionar [6-cloro-4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-metil-amina como un sólido marrón; $[M+H]^+ = 294$.

Etapa YA3: [4-(7-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina

15 Se disuelven [6-cloro-4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-metil-amina (1 equivalente, 0,19 mmol, 56 mg) y ácido fenil-borónico (1,1 equivalentes, 0,21 mmol, 25,6 mg) en DME (2 ml) y agua (0,5 ml), y se añade Na_2CO_3 (1,5 equivalentes, 0,29 mmol, 35,5 mg). Se añade $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 equivalentes, 0,019 mmol, 13,4 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. Al finalizar este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar [4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina como un sólido marrón; $[M+H]^+ = 335$.

Estos ejemplos, concretamente,

20 isopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (producto intermedio YB),

ciclopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (producto intermedio YC),

{6-(4-fluoro-fenil)-4-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-piridin-2-il]-metil-amina (producto intermedio YD) y

[4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-metil-amina (producto intermedio YE)

25 se preparan mediante un método análogo a [4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina (producto intermedio YA) reemplazando la metilamina por la amina apropiada (etapa YA2) y el ácido fenil-borónico por el ácido borónico apropiado (etapa YA3).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de
- 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida;
- 5 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il]-benzamida;
- 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 10 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinonitrilo;
- 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído;
- éster etílico del ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico;
- éster etílico del ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico;
- éster etílico del ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzoico;
- 15 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-N-metil-benzamida;
- N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- N-metil-3-[3-(2-m-tolil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-fenilamina;
- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 20 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzaldehído;
- 3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
- 25 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 3-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-benzamida;
- 2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il)-fenol;
- 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 30 7-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 7-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

- 7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
 N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
 N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etan-1,2-diamina;
 7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 5 N'-(4-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina;
 N,N-dimetil-N'-(4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
 N,N-dimetil-N'-(4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-propan-1,3-diamina;
 [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina;
 [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-amina;
- 10 {3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-bencil)-etil-amina;
 N-(2-idroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
 N-(2-idroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
 N-(2-dimetil-amino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
 (4-metil-piperazin-1-il)-[4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-fenil]-metanona;
- 15 N-(4-idroxi-ciclohexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida;
 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida;
 5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida;
 [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
 [4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- 20 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
 4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
 4-(3-(2-furanil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino)-ciclohexanol;
 4-[3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol;
 [4-[3-(2-etoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
- 25 [2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol];
 3,6-Bis-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-N-metil-benzamida];
 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
 6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
- 30 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;
 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-acetamida;

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-N-metil-benzamida;

5 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il]-fenil}-metan-sulfonamida;

(1RS,3RS)-3-[3-(2-cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol; y

(1RS,3RS)-3-[3-(2-terc-butil-amino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-amino]-ciclohexanol.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Compuesto de sal según la reivindicación 1, para su uso como producto farmacéutico.

15 3. Compuesto o sal según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, enfermedad muscular, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, fibrosis de riñón, fibrosis de pulmón, fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anómala, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

20 4. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de estados óseos que están asociados con agotamiento o resorción de calcio aumentado o en los que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso.

5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal según la reivindicación 1 y uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal según la reivindicación 1 y uno o más coagentes terapéuticamente activos.