

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 633**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01) <b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01) <b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/04</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4188</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/5025</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)	
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09768413 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2376490**

54 Título: **Compuestos de imidazopiridina**

30 Prioridad:

**04.12.2008 SE 0850116**  
**23.12.2008 US 203562 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2013**

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN LIMITED (100.0%)**  
**3rd Floor 91-93 Farringdon Road**  
**London EC1M 3LN, GB**

72 Inventor/es:

**NILSSON, MARIANNE;**  
**HARALDSSON, MARTIN;**  
**HENRIKSSON, SOFIA;**  
**EMOND, RIKARD;**  
**SAVORY, EDWARD y**  
**SIMPSON, IAIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 403 633 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

Compuestos de imidazopiridina.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazol fusionados de fórmula (I), que son inhibidores de la actividad SSAO. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en el tratamiento o prevención de afecciones médicas en las que la inhibición de la actividad de SSAO es beneficiosa, tal como enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios.

**Antecedentes de la técnica**

10 La amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO), también conocida como proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1) o amina oxidasa, que contiene cobre 3 (AOC3), pertenece a la familia de enzimas de amina oxidasa que contiene cobre (EC.1.4.3.6). Los miembros de esta familia de enzimas son sensibles a la inhibición por semicarbazida y utilizan el cofactor de topa quinona (TPQ) derivado de ion cúprico y proteína en la desaminación oxidativa de aminas primarios a aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco de acuerdo con la siguiente reacción:



15 Sustratos conocidos para la SSAO humana incluyen metilamina y aminoacetona endógena, así como algunas aminas xenobióticas como bencilamina [Lyles, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996, 28, 259-274; Klinman, *Biochim. Biophys. Acta* de 2003, 1647 (1-2), 131-137; Matyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11 (10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315]. Análogamente a otras amino oxidasas que contienen cobre, el análisis y la determinación de la estructura de de secuencia de ADN sugieren que SSAO humana unida a tejido es una glicoproteína homodimérica que consiste en dos subunidades de 90-100 kDa sujetas a la membrana plasmática mediante un dominio de membrana N-terminal único [Morris et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 17-27; Airene et al., *Protein Science* 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson et al., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2005, 61(Pt 11), 1550-1562].

25 La actividad de SSAO se ha hallado en una variedad de tejidos que incluye el tejido muscular liso vascular y no vascular, tejidos endotelial y adiposo [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Nakos & Gosrau, *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994, 32, 3-10; Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Castillo et al., *Neurochem. Int.* 1998, 33, 415-423; Lyles & Pino, *J. Neural. Transm. Suppl.* 1998, 52, 239-250; Jaakkola et al., *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1953-1965; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572; Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216]. Además, la proteína SSAO se encuentra en el plasma sanguíneo y esta forma soluble parece tener propiedades similares a la forma unida al tejido [Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Kurkijarvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557]. Recientemente, se ha demostrado que la SSAO humana y de roedores circulante se origina de la forma unida al tejido [Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928; Abella et al., *Diabetologia* 2004, 47(3), 429-438; Stolen et al., *Circ. Res.* 2004, 95(1), 50-57], mientras que en otros mamíferos la SSAO plasma/suero también está codificada por un gen separado llamado AOC4 [Schwelberger, *J. Neural. Transm.* 2007, 114 (6), 757-762].

35 El papel fisiológico preciso de esta enzima abundante aún no se ha determinado completamente, pero parece que SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celular. Por ejemplo, los hallazgos recientes sugieren que la SSAO cumple un papel tanto en la captación de glucosa mediada por GLUT4 [Enrique-Tarancon et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572] y la diferenciación de adipocitos [Fontana et al., *Biochem. J.* 2001, 356, 769-777; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342]. Además, se ha demostrado que SSAO participa en los procesos inflamatorios, donde actúa como una proteína de adhesión para los leucocitos [Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251], y también podría desempeñar un papel en el desarrollo y mantenimiento de la matriz del tejido conectivo [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol* 2002, 2(2), 141-150; Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163 (5), 1921-1928]. Además, recientemente se ha descubierto un vínculo entre la SSAO y la angiogénesis [Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928-2935].

45 Varios estudios en seres humanos han demostrado que la actividad SSAO en el plasma sanguíneo está elevada en condiciones tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, y la inflamación [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Kurkijarvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557; Boomsma et al., *Diabetologia* 1999, 42, 233-237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999, 24, 299-302; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernández et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 384(1-2), 183-187]. Los mecanismos subyacentes a estas alteraciones de la actividad enzimática no son claros. Se ha sugerido que los aldehídos reactivos y el peróxido de hidrógeno producidos por amino oxidasas endógenas contribuyen a la progresión de las enfermedades cardiovasculares, complicaciones diabéticas y enfermedad de Alzheimer [Callingham et al., *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Yu et

al, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647 (1-2), 193-199; Jiang et al., *Neuropathol Appl. Neurobiol.* 2008, 34 (2), 194-204]. Además, la actividad enzimática de SSAO está involucrada en el proceso de la extravasación de leucocitos en los sitios de inflamación donde se ha demostrado que SSAO se expresa fuertemente en el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]. Por consiguiente, se ha sugerido que la inhibición de la SSAO tiene un valor terapéutico en la prevención de complicaciones diabéticas y enfermedades inflamatorias [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562].

Los animales deficientes en SSAO son claramente normales desde el punto de vista fenotípico, pero exhiben una marcada disminución en las respuestas inflamatorias provocados en respuesta a diversos estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. Además, el antagonismo de su función en animales tipo salvaje en varios modelos animales de enfermedades humanas (por ejemplo, inflamación de la pata inducida por carragenina, colitis inducida por oxazolona, inflamación del pulmón inducido por lipopolisacárido, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxina) mediante el uso de anticuerpos y/o moléculas pequeñas se ha demostrado que es protector en la disminución de la infiltración de leucocitos, reducción de la gravedad del fenotipo de enfermedad y la reducción de los niveles de citoquinas y quimioquinas inflamatorias [Kirton et al., *Eur. J. Immunol* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece que se suministra a través de una amplia variedad de modelos inflamatorios, todos con mecanismos causales independientes, más que restringirse a una enfermedad o modelo de enfermedad particular. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria, y por lo tanto parece probable que los inhibidores de la SSAO puedan ser efectivos fármacos antiinflamatorios no esteroideos en una amplia variedad de enfermedades humanas.

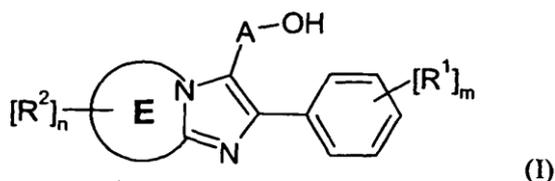
Se han descrito previamente inhibidores de la SSAO de estructuras muy diferentes. Por ejemplo, el documento WO 02/38153 describe tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina y el documento WO 03/006003 describe derivados de 2-indanilhidrazina. Los compuestos de alilhidrazina e hidroxilamina(aminoxi) se describen en el documento WO 2005/014530, y los compuestos alilamino en el documento WO 2007/120528.

La invención descrita en la presente se refiere a nuevos derivados de imidazol fusionados como una nueva clase de inhibidores SSAO con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que los hacen adecuados para usar como agentes profilácticos o terapéuticos en una amplia gama de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios humanos. Esta capacidad terapéutica está diseñada para bloquear la acción enzimática SSAO, lo que reduce los niveles de los productos de enzimas proinflamatorias (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco), mientras que también disminuye la capacidad de adhesión de las células inmunitarias y, correspondientemente, su activación y extravasación final. Las enfermedades en las que se espera que tal actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades donde las células inmunes cumplen un papel prominente en la iniciación, mantenimiento o resolución de la patología, tales como esclerosis múltiple, artritis y vasculitis.

### Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de imidazol fusionados de fórmula (I) son inhibidores de la SSAO. Por tanto, son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la inhibición de la actividad SSAO es beneficiosa, tales como la inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



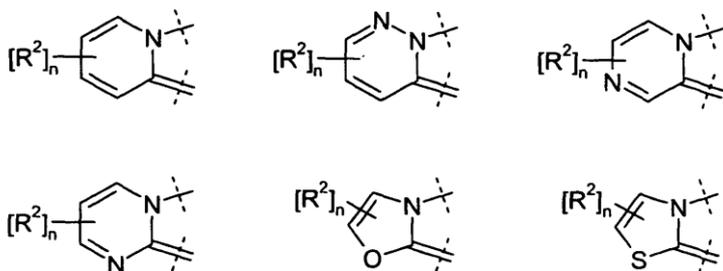
o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

E es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros;

A es alquileo C<sub>1-3</sub>, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 5 cada R<sup>1</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, N(R<sup>5</sup>)-alquilen C<sub>2-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 10 o dos sustituyentes vecinos R<sup>1</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 15 cada R<sup>2</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>(hidroxilo)alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>carbonilo, heterociclilcarbonilo, benzoilo, heteroarilcarbonilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)ORS, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, amidino y guanidino, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;
- 20 cada R<sup>3</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- 25 cada R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y -alquilen C<sub>1-4</sub>-NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;
- o de modo independiente R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 30 cada R<sup>5</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;
- cada R<sup>5</sup> se selecciona de modo independiente de alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- 35 cada R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> y heterociclilalquilo C<sub>1-4</sub>, y donde cualquier residuo de anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 40 o de modo independiente R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre o oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;
- 45 cada R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y -alquilo C<sub>1-4</sub>;
- m es 1, 2, 3 ó 4; y
- n es 0, 1 ó 2;
- con la condición de que el compuesto no sea seleccionado del grupo que consiste en:
- 4-[3-(hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoniitrilo;
  - 2-(4-etilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(2-nitrofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(3,4-dimetilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-cloro-2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-etilpropil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;

- 2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-propanol;
  - 2-(4-metilfenil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 7-metil-2-(2-naftalenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-metilfenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
- 5
- 2-[1,1'-bifenil]-4-il-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-etanol;
  - 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
- 10
- 4-[3-(hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoato de etilo;
  - 2-[4-(metilsulfonyl)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-(4-nitrofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-cloro-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-metanol;
- 15
- 3-(dietilamino)-2-metil-6-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-metanol;
  - 6-(4-clorofenil)-2,3-difenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-clorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-clorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
- 20
- 6-(4-metilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-[1,1'-bifenil]-4-ilimidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-2-(2-furanil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-2-(2-tienil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol; y
  - 6-(4-bromofenil)-2-ciclohexilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol.
- 25
- En una forma de realización preferida de la invención, el anillo heteroaromático E se selecciona de:



En otra forma de realización preferida, A es metileno(-CH<sub>2</sub>-).

En otra forma de realización preferida, R<sup>1</sup> es 1, 2 ó 3 sustituyentes, con más preferencia 1 ó 2 sustituyentes, de seleccionado de modo independiente de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, y donde R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y -alquilo C<sub>1-4</sub>.

30

Con mayor preferencia,  $R^1$  se selecciona de modo independiente de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fluoro-alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ .

Con máxima preferencia,  $R^1$  se selecciona de modo independiente de halógeno, metilo, trifluorometilo y metoxi.

5 En aún otra forma de realización preferida,  $R^2$  se selecciona de 0, 1 ó 2 sustituyentes, con más preferencia 0 ó 1 sustituyentes, de seleccionado de modo independiente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-4}$ , fluoro-alquilo  $C_{1-4}$ , alquilen  $C_{0-4}-OR^3$ , alquilen  $C_{0-4}-C(O)OR^3$ , -alquilen  $C_{0-4}-C(O)NR^{7A}R^{7B}$  y -cicloalquil  $C_{1-4}$ (hidroxi)alquilo  $C_{1-4}$ .

En una forma de realización más preferida,  $R^2$  se selecciona de modo independiente de halógeno, ciano, nitro, fluoro-alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ carbonilo y  $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ .

10 En una forma de realización de máxima preferencia,  $R^2$  se selecciona de modo independiente de halógeno, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxicarbonilo y  $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ .

Cuando  $R^2$  es  $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ , cada uno de  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$  se selecciona con preferencia de modo independiente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenil-heteroaril-alquilo  $C_{1-4}$  y heterociclil-alquilo  $C_{1-4}$ , y donde cualquier residuo de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ .

15 En otra forma de realización preferida, dicho  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$  forman, juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, con preferencia un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente de hidroxi, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$  y  $-S(O)_2NR^{8A}R^{8B}$ .

20 Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (I) son los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- [2-(4-Metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(2,4-Diclorofenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [7-Metil-2-(4-metilfenilpimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 25 • [2-(4-Bromofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(2-Clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(2,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(3,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 30 • [6-Metil-2-(2-naftilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(3-Metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 4-[3-(Hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzocitrilo;
- [6-Metil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 35 • [2-(4-Yodofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(2-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- (2-{4-[(2-Aminoetilamino)fenil]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 1-[2-(4-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]etanol;
- [2-(2,4-Diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 40 • [2-(3-Metoxifenil)-6-(trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6-(trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;

- [7-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [7-Cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3 -il]metanol;
- [7-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 5 • [6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol,
- [6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 10 • [6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 15 • [6-Bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6,8-Dicloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 2-(4-Bromofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo);
- 20 • 2-(4-bromofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo);
- 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo;
- [2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,7-diil]dimetanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-diil]dimetanol;
- [2-(4-Clorofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 25 • [2-(4-Bromofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- (2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-metoxipropil)imidazo [1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- [2-(4-Clorofenil)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 30 • 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- (2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-N-(3,4-dimetoxibenzil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 35 • 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(piridin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

- (1-([2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-ilicarbonil)piperidin-4-il)metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 1-([2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-ilicarbonil)piperidin-4-ol;
- 5 • (3R)-1-([2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil)pirrolidin-3-ol;
- 1-([2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil)pirrolidin-3-ol;
- 1-([2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil)azetidina-3-ol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;
- 3-(Hidroximetil)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 10 • 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(2,4-Diclorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(3,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 15 • [6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- N-[2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida;
- [6-amino-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 20 • [6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 25 • [6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [2-(1-Benzofuran-5-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 30 • [6-amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Amino-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-(Azetidina-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metanol;
- 35 • [2-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metanol;
- [6-(4-fluorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]oxazol-5-il]metanol;
- [6-(2,4-diclorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;

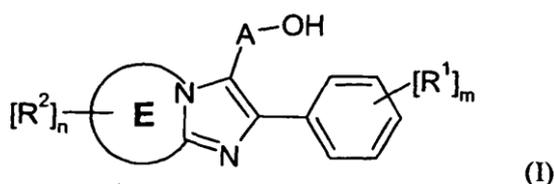
- [6-(4-Bromofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- [6-(2,4-Diclorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- [2-Cloro-6-(4-clorofenil)imidazo [2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo;
- 5 • [6-(4-Clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2,5-diil]dimetanol;
- [6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]etanol;
- [6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il](ciclopropil)metanol;
- 246-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]propan-2-ol;
- 6-(4-Clorofenil)-N-etil-5-(hidroximetil)-N-metilimidazo[2,1-b][1,3] tiazol-2-carboxamida;
- 10 • [6-(4-Clorofenil)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- {6-(4-Clorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}metanol; y
- 6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)-N-propilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) para usar en la terapia. Los compuestos como se definieron anteriormente son útiles como inhibidores de la actividad SSAO. Como tales, son útiles en el tratamiento o prevención de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de la actividad SSAO es beneficiosa. Más específicamente, son útiles para el tratamiento o prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes.

En particular, se cree que los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de la artritis (tal como artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, afecciones asociadas con la inflamación del intestino (tal como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome de intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades inflamatorias pulmonares (tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfermedades fibróticas (incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y esclerosis sistémica (esclerodermia)), enfermedades inflamatorias de la piel (tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, afecciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado (por ejemplo, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades isquémicas (tales como accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión), y el infarto de miocardio y/o sus complicaciones.

Se cree que los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento o prevención de la vasculitis, que incluyen, pero sin limitación, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangiítis microscópica, púrpura de Henoch-Schntlein, crioglobulinemia, angiítis leucocitoclástica cutánea y angiítis primaria del sistema nervioso central.

La invención, en consecuencia, incluye un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

40 E es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros;

A es alquileo C<sub>1-3</sub>, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>;

5 cada R<sup>1</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, N(R<sup>5</sup>)-alquilen C<sub>2-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 o dos sustituyentes vecinos R<sup>1</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15 cada R<sup>2</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>(hidroxilo)alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo, heterociclilcarbonilo, benzoilo, heteroarilcarbonilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)ORS, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, amidino y guanidino, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

20 cada R<sup>3</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y -alquilen C<sub>1-4</sub>-NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

25 o de modo independiente R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de modo independiente de alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

30 cada R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> y heterociclil-alquilo C<sub>1-4</sub>, y donde cualquier residuo de anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

35 o de modo independiente R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre o oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxiloalquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

cada R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y -alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 m es 1, 2, 3 ó 4; y

n es 0, 1 ó 2,

para usar en el tratamiento o la prevención de las condiciones y enfermedades antes mencionadas.

45 La invención también incluye el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente. La invención además incluye métodos para el tratamiento o la prevención de tales afecciones y enfermedades, que comprende administrar a un mamífero, incluido el hombre, que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se ha definido anteriormente.

50 Los métodos descritos en la presente memoria incluyen aquellos en los que se identifica el sujeto que necesita un tratamiento particular indicado. La identificación de un sujeto que necesita tal tratamiento puede ser a criterio del sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por una prueba o método de diagnóstico).

En otros aspectos, los métodos de la presente incluyen los que también comprenden controlar la respuesta del sujeto a las administraciones de tratamiento. Tal control puede incluir un muestreo periódico de tejido, líquidos,

especímenes, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, el sujeto se preselecciona o identifica como se necesita tal tratamiento mediante la evaluación de un marcador o indicador relevante de adecuación para tal tratamiento.

5 En una forma de realización, la invención proporciona un método de controlar el progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel de marcador de diagnóstico (Marcador) (por ejemplo, cualquier blanco o tipo celular descrito en la presente modulado por un compuesto en la presente) o medición de diagnóstico (por ejemplo, prueba, ensayo) en un sujeto que padece o es sensible para un trastorno o síntomas de estos descritos en la presente, en la que el sujeto se ha administrado una cantidad terapéutica de un compuesto en la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o de sus síntomas. El nivel de marcador determinado en el método se puede  
10 comparar con los niveles conocidos de marcador, ya sea en controles normales sanos o en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad. En formas de realización preferidas, se determina un segundo nivel de marcador en el sujeto en un punto de tiempo posterior a la determinación del primer nivel, y los dos niveles se comparan para controlar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas formas de realización preferidas, se determina un nivel de pretratamiento del marcador en el sujeto antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con esta invención; este nivel de pretratamiento del marcador se puede comparar con el nivel de marcador en el sujeto después del inicio del tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas formas de realización del método, se determina un nivel de marcador o actividad del marcador en un sujeto al menos una vez. La comparación de los niveles del marcador, por ejemplo, con otra medición de nivel del marcador obtenido previa o posteriormente del mismo paciente, otro paciente o un sujeto normal, puede ser útil para  
20 determinar si la terapia de acuerdo con la invención tiene el efecto deseado, y de este modo permite el ajuste de niveles de dosis, según sea apropiado. La determinación de los niveles del marcador se puede realizar usando cualquier método de muestreo/expresión de ensayo conocido en la técnica o descrito en la presente. Con preferencia, primero se extrae una muestra de tejido o fluido de un sujeto. Los ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejillas, y muestras de cabello que contienen las raíces. Otras  
25 muestras adecuadas pueden ser conocidas por los expertos en la técnica. La determinación de los niveles de proteína y/o niveles de ARNm (por ejemplo, niveles de marcadores) en la muestra pueden realizarse usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye, pero sin limitación, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcación/ensayo, métodos de transferencia/ quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

### 30 Definiciones

Las siguientes definiciones se aplicarán a toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique o indique lo contrario.

La expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Para las partes del rango alquilo C<sub>1-4</sub>, están contemplados todos sus subgrupos tales como alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo  
35 C<sub>2-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>3-4</sub>. Los ejemplos de dicho alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo.

La expresión "fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado sustituido con uno o varios átomos de flúor. Los ejemplos de dichos fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

40 La expresión "hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que tiene uno o varios átomos de hidrógeno de estos reemplazados con OH. Los ejemplos de dicho hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 2,3-dihidroxipropilo.

La expresión "alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que se une al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Para las partes del rango alquilo C<sub>1-4</sub>, están contemplados todos sus subgrupos  
45 tales como alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>2-3</sub> y alcoxi C<sub>3-4</sub>. Los ejemplos de dicho alcoxi C<sub>1-4</sub> incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

La expresión "alcoxi alquilo C<sub>1-4</sub> C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono conectado a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alcoxi alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, isopropoxietilo, n-butoxietilo y t-butoxietilo.

50 La expresión "alquilenos C<sub>0-4</sub>" indica un enlace (es decir, alquilenos C<sub>0-4</sub>) o una cadena hidrocarbonada saturada divalente lineal o ramificada (es decir, alquilenos C<sub>1-4</sub>) que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

La cadena -alquilenos C<sub>1-4</sub> se puede unir al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos dentro de la cadena.

Los ejemplos de radicales alquilenos C<sub>1-4</sub> incluyen metilen[-CH<sub>2</sub>-], 1,2-etilen[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], 1,1-etilen[-CH(CH<sub>3</sub>)-], 1,2-propilen[-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-] y 1,3-propilen[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-]. Cuando se refiere a un radical "alquilenos C<sub>0-4</sub>", todos sus

subgrupos están contemplados, tales como alquileo C<sub>0-3</sub>, alquileo C<sub>0-2</sub>, alquileo C<sub>0-1</sub>, -alquileo C<sub>1-4</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-2</sub>, alquileo C<sub>2-4</sub>, alquileo C<sub>2-3</sub> y alquileo C<sub>3-4</sub>.

5 La expresión “cicloalquilo C<sub>3-6</sub>” indica un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho cicloalquilo C<sub>3-6</sub> incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Para las partes del rango “cicloalquilo C<sub>3-6</sub>”, están contemplados todos sus subgrupos, tales como cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, cicloalquilo C<sub>4-5</sub> y cicloalquilo C<sub>5-6</sub>.

10 Los términos “heterocíclico” y “anillo heterocíclico” indica un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 4 a 6 átomos anulares con al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre o oxígeno, y los restantes átomos anulares son carbono. Los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos incluyen piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, piranilo, dioxanilo, piperazinilo, y 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo. Cuando está presente, el átomo de azufre puede ser de una forma oxidada (es decir, S=O u O=S=O). Los ejemplos de grupos heterocíclicos que contienen azufre en forma oxidada son 1,1-dioxido-tiomorfolinilo y 1,1-dióxido-isotiazolidinilo.

15 Los términos “heteroarilo” y “anillo heteroaromático” indican un anillo heteroaromático monocíclico que comprende 5 a 6 átomos anulares en los que uno o más de los átomos anulares son diferentes de carbono, tal como nitrógeno, azufre o oxígeno. El resto heteroarilo se pueden ligar al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo y tiadiazolilo.

20 La expresión “fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a un grupo fenilo que está unido directamente a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos de dichos fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen fenilmetilo (es decir, bencilo), 1-feniletilo y 2-fenilpropilo.

La expresión “heteraril-alquilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a un anillo heteroarilo que se une directamente a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado por medio de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridinilmetilo, pirazinilmetilo, tiazolilmetilo y isoxazolilmetilo.

25 La expresión “cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>” indica un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que se une directamente a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

30 La expresión “cicloalquilo C<sub>3-6</sub>(hidroxi)-alquilo C<sub>1-4</sub>” indica un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> como se definió anteriormente donde la parte alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituida adicionalmente con un grupo hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropil(hidroxi)metilo y 2-ciclopentil-1- hidroxietilo.

La expresión “heterocicliil-alquilo C<sub>1-4</sub>” indica un anillo heterocíclico como se definió anteriormente que se une directamente a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado por medio de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de grupos heterocicliil-alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen oxetanilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y pirrolidinilmetilo.

35 La expresión “heterarilcarbonilo” se refiere a un anillo heteroarilo que se une directamente a un grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo y tienilcarbonilo.

La expresión “cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>” se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que se une directamente a un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos cicloalquil C<sub>3-6</sub>carbonilo incluyen ciclobutilcarbonilo y ciclopentilcarbonilo.

40 La expresión “heterocicliilcarbonilo” se refiere a un anillo heterocíclico como se definió anteriormente que se une a un grupo carbonilo por medio de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de grupos heterocicliilcarbonilo incluyen morfolin-4-ilcarbonilo y piperazin-1-ilcarbonilo.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Hidroxi” se refiere al radical —OH.

45 “Nitro” se refiere al radical —NO<sub>2</sub>.

“Ciano” se refiere al radical —CN.

“Amidino” se refiere al radical —C(=NH)NH<sub>2</sub>.

“Guanidino” se refiere al radical —N(H)C(=NH)NH<sub>2</sub>.

50 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede pero no necesita ocurrir, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que son útiles para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye ser útil para uso veterinario así como uso farmacéutico en seres humanos.

5 “Tratamiento” como se usa en la presente incluye la profilaxis del trastorno o afección nombrado, o la mejora o eliminación de la enfermedad una vez que se ha establecido.

“Una cantidad efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto).

10 “Profármacos” se refiere a compuestos que pueden convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos normalmente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis de la sangre. El compuesto profármaco por lo general ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (ver *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549)). Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar por modificación de grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, amino o mercapto, presentes en un compuesto de la invención de manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto original de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y succinato de grupos funcionales hidroxilo o derivados de carbamato de fenilo de grupos  
20 funcionales amino.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado también abarcará todas las formas de sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y profármaco de estos. Además, una fórmula o nombre químico dado abarcará todas las formas tautoméricas y estereoméricas de estos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como  
25 mezclas racémicas (igual) o desiguales de dos enantiómeros. Los diastereómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas de diastereómeros. Los diastereómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas cis o trans puras o como mezclas de ellos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como tales o, en su caso, como sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácido o de base). Las sales de adición farmacológicamente aceptables mencionadas  
30 a continuación se entiende que comprenden las formas de sales de adición de base y ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos son capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales  
35 como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Los ejemplos de formas de sal de adición de base son las sales de sodio, potasio y calcio, y sales con aminas farmacéuticamente  
40 aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina, y aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina. La expresión sal de adición como se utiliza en la presente también comprende solvatos cuyos compuestos y sales de estos son capaces de formar, tal como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

#### Composiciones

45 Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para diversos modos de administración. Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden administrar junto con un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), administración sublingual, transdérmica, intratecal, transmucosa o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

50 Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidad de dosis, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Las formulaciones farmacéuticas se preparan normalmente mediante la mezcla de la sustancia activa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los ejemplos de excipientes son agua, gelatina, goma arábiga,  
55 lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón sódico, fosfato hidrógeno de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y similares. Tales formulaciones también pueden contener otros agentes farmacológicamente activos, y aditivos convencionales, tales como estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes saborizantes, buffer, y similares. Por lo general, la cantidad de compuestos activos está

entre 0,1-95% en peso de la preparación, con preferencia entre 0,2-20% en peso en preparaciones para uso parenteral, y más preferiblemente entre 1-50% en peso en preparaciones para administración oral.

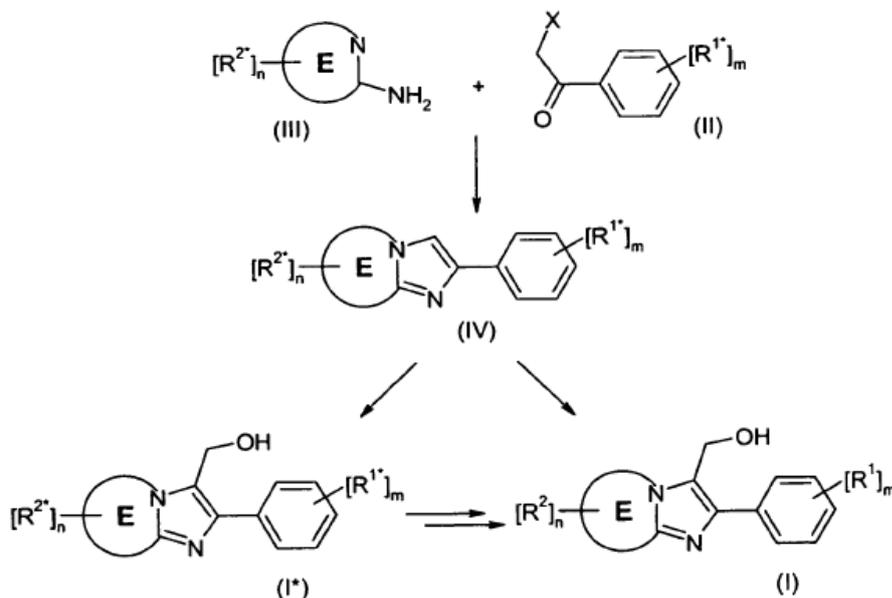
Las formulaciones también se pueden preparar por métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, recubrimiento por pulverización, etc. Las formulaciones se pueden preparar por métodos convencionales en la forma de dosis de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas se pueden preparar por la disolución o suspensión de la sustancia activa en agua u otros vehículos adecuados. Los comprimidos y gránulos se pueden recubrir de una manera convencional. Para mantener terapéuticamente concentraciones plasmáticas efectivas durante largos períodos de tiempo, los compuestos de la invención se pueden incorporar en formulaciones de liberación lenta.

- 5 El nivel de dosis y la frecuencia de administración del compuesto específico variará de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad del paciente, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección a tratar, y la terapia a la que se somete el paciente. La dosificación diaria, por ejemplo, puede variar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrada en forma única o múltiple en dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg cada uno. Normalmente, tal dosis se administra por vía oral pero también se puede elegir la administración parenteral.

Preparación de los compuestos de la invención

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) anterior se puede preparar por o análogamente a métodos convencionales. La preparación de intermediarios y compuestos de acuerdo con los ejemplos de la presente invención se puede iluminar en particular por medio del siguiente Esquema 1. Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de la presente son proporcionales a aquellas de las correspondientes posiciones en las fórmulas delineadas en la presente.

Esquema 1. Ruta de síntesis general para la preparación de compuestos de la fórmula (I).



- 25 en donde E, m y n son como se definen en la fórmula (I);

X es halógeno (por ejemplo, bromo); y

$R^1$  y  $R^2$  corresponden a R1 y R2, respectivamente, tal como se define en la fórmula (I) o a un grupo que en una o varias etapas se puede transformar en un grupo R1 o R2.

- 30 Los compuestos de la fórmula (I), en donde A es metileno, se pueden obtener fácilmente en sólo algunas etapas simples. La etapa clave en la preparación es la formación de la estructura de imidazol fusionado. Así, la condensación de un derivado de 2-halo-1-feniletanona apropiadamente sustituido de la fórmula (II) con un derivado de heteroaril-amina apropiadamente sustituido de la fórmula (III) da como resultado el compuesto intermediario de la fórmula (IV). El posterior tratamiento de esel intermediario con formaldehído da como resultado un compuesto de la fórmula (I) o (I\*), según la naturaleza de  $R^1$  y  $R^2$ . Una o varias operaciones adicionales pueden ser necesarias para transformar un compuesto de la fórmula (I\*) en el compuesto deseado de la fórmula (I).

Opcionalmente, un compuesto de la fórmula (I) también se puede transformar en otro compuesto de la fórmula (I) en una o varias etapas de síntesis. Por ejemplo, si R2 denota un grupo -NH<sub>2</sub>, el correspondiente derivado de amida se puede obtener simplemente por acilación del grupo amino primario.

5 Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para el experto en la técnica. Las condiciones de reacción particulares para los ejemplos de la invención también se describen en la sección experimental.

Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de la fórmula (I) son asequibles en comercios o se pueden preparar por medio de métodos conocidos en la técnica.

10 Los procesos descritos más abajo en la sección experimental se pueden llevar a cabo para dar un compuesto de la invención en forma de una base libre o como una sal por adición de ácidos. Una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se puede obtener disolviendo la base libre en un disolvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales por adición de ácidos a partir de compuestos de base. Los ejemplos de ácidos formadores de sales por adición se mencionan con anterioridad.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer uno o varios átomos de carbono quirales y, por ende, se pueden obtener en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de un enantiómero puro o como una mezcla de enantiómeros (racemato) o como una mezcla que contiene diastereómeros. La separación de las mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros es bien conocida en la técnica y, por ejemplo, se puede lograr por cristalización por fraccionamiento de sales con ácidos ópticamente activos (quirales) o por separación por  
20 cromatografía en columnas quirales.

Los productos químicos usados en las rutas de síntesis delineadas en la presente pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores y reactivos de grupo protector y grupo desprotector. Los ejemplos de grupos protectores son t-butoxicarbonilo (Boc), bencilo y tritilo (trifenilmetilo). Los métodos descritos con anterioridad también pueden incluir etapas, ya sea antes o después de las etapas descritas específicamente en la presente, para  
25 añadir o remover grupos protectores apropiados a fin de permitir por último la síntesis de los compuestos. Además, se pueden llevar a cabo diversas etapas de síntesis en una secuencia alternativa o a fin de dar los compuestos deseados. Las transformaciones de química de síntesis y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) de utilidad en la síntesis de compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y sus posteriores ediciones.  
30

Se usaron las siguientes abreviaturas:

	ac.	acuoso
35	conc.	concentrado
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI	ionización por electronebulización
40	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HRMS	espectrometría de masa de alta resolución (Accurate MS)
	min	minuto(s)
45	MS	espectrometría de masa
	NH <sub>4</sub> OAc	acetato de amonio
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado

TBTU	tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta

5 La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo simple o combinación de grupos enumerados. La mención de una forma de realización en la presente incluye esa forma de realización como cualquier forma de realización simple o en combinación con cualquier otra forma de realización o sus porciones. La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos específicos de abajo se han de construir como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la revelación de modo alguno. Sin posterior elaboración, se cree que un experto en la técnica puede utilizar, en base a la descripción presente, la presente invención en su medida más completa. Todas las referencias y publicaciones citadas en la presente se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

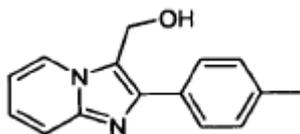
### Ejemplos y compuestos intermediarios

#### 15 Métodos experimentales

Se llevaron a cabo reacciones de microondas con un reactor de microondas Personal Chemistry/Biotage usando viales de proceso equipados con tapas de aluminio y septos. La cromatografía flash preparativa se llevó a cabo en Merck silica gel 60 (malla 230-400). La HPLC preparativa se llevó a cabo en un sistema Gilson equipado con un detector UV de acuerdo con los detalles experimentales especificados en los ejemplos. Las fracciones más puras se recolectaron, se concentraron y se secaron al vacío. Todos los compuestos objeto se analizaron por HPLC/MS analítica para asegurar una pureza aceptable. El análisis se realizó usando un cromatógrafo líquido Agilent serie 1100/1200/Detector selectivo de masa (MSD) (Single Quadrupole) (1946A/1946C/1956C/6110) equipado con una interfase de electronebulización. Las masas exactas (HRMS) se midieron usando un Agilent MSD-TOF conectado con un sistema de HPLC Agilent 1100. Durante el análisis, se controló la calibración por dos masas y se corrigió automáticamente cuando fuera necesario. Los espectros se adquirieron en modo de electronebulización positiva. El rango de masa adquirido era m/z 100-1100. Se usó la detección de los perfiles de los picos de masa. Los compuestos preparado se denominaron usando ACD Name 60, 7.0 ó 10.0. Además, los nombre comerciales o triviales se usaron para muchos de los materiales de partida y reactivos comerciales.

#### Ejemplo 1

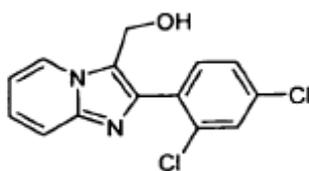
#### 30 [2-(4-Metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



2-Amino-piridina (14 mg, 0,15 mmol) y 2-bromo-4'-metilacetofenona (21 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se calentó a 65 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió y un sólido se recolectó por centrifugación. Acetato de sodio (41 mg, 0,5 mmol) se añadió a esel intermediario seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,08 mL, 1,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 238,1106, experimental 238,1114.

#### 40 Ejemplo 2

#### [2-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

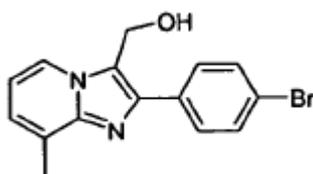


2-Aminopiridina (71 mg, 0,75 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (112 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 263, 265 [M+H]<sup>+</sup>.

A este intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 292,0170, experimental 292,0181.

### Ejemplo 3

[2-(4-Bromofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

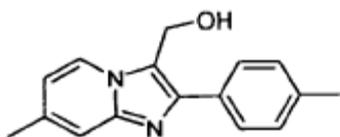


2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,39 g, 5 mmol) en etanol (5 mL) se trató con 3-metilpiridin-2-amina (0,51 mL, 7,5 mmol) a temperatura ambiente durante el fin de semana. HBr en ácido acético (0,6 mL) se añadió y los cristales se filtraron y se lavaron con etanol frío para obtener un sólido amarillo claro. El sólido se agitó en etanol (10 mL) durante 1 h. El material sólido se recolectó por filtración, se lavó con etanol (3 mL) y se secó al vacío para dar el compuesto intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido amarillo claro (1,25 g).

El intermediario (0,37 g, 1,0 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,66 mL, 8 mmol) y acetato de sodio (0,41 g, 5 mmol) en ácido acético (4 mL) a 50 °C durante 3 h. NaOH 1 M (80 mL) se añadió moderadamente y los cristales se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (281 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O 316,0211, experimental 316,0224.

### Ejemplo 4

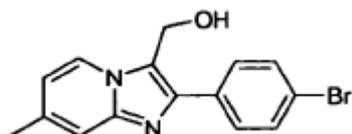
[7-Metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



2-Amino-4-metilpiridina (16 mg, 0,15 mmol) y 2-bromo-4'-metilacetofenona (21 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se calentó a 65 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el intermediario 7-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina. Acetato de sodio (41 mg, 0,5 mmol) se añadió al intermediario seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,08 mL, 1,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). La fase orgánica se recolectó y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 252,1263, experimental 252,1272.

### Ejemplo 5

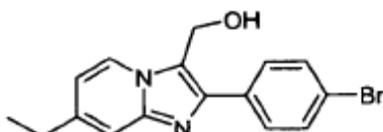
[2-(4-Bromofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (208 mg, 0,75 mmol) y 4-metilpiridin-2-amina (85 mg, 0,79 mmol) se agitaron en etanol (1 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Una porción adicional de 4-metilpiridin-2-amina (42 mg, 0,4 mmol) se añadió. Después de 6 h, HBr en ácido acético (0,1 mL, 37%) se añadió con agitación. La mezcla luego se colocó en el refrigerador durante la noche. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con un volumen pequeño de acetona fría para dar el compuesto intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanquecino (171 mg). El intermediario (0,15 g, 0,40 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,26 mL, 3,2 mmol) y acetato de sodio (166 mg, 2 mmol) en ácido acético (1 mL) a temperatura ambiente durante 4 días. NaOH 1 M (aproximadamente 10 mL) se añadió con agitación. Los cristales se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (69 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{15}H_{13}BrN_2O$  316,0211, experimental 316,0219.

## Ejemplo 6

[2-(4-Bromofenil)-7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

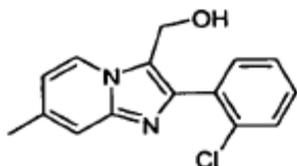


2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 4-etilpiridin-2-amina (0,26 g, 2,1 mmol) se agitaron en etanol (2 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol. El material se recrystalizó en etanol/acetato de etilo para dar el compuesto intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-7-etilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (105 mg).

Este intermediario (95 mg, 0,25 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y acetato de sodio (0,10 g, 1,3 mmol) en ácido acético (1 mL) a 50 °C durante 4 h. La mezcla se añadió a 1 M de NaOH (100 mL) y se dejó con agitación durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua hasta que el filtrado fuera neutro y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (57 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{16}H_{15}BrN_2O$  330,0368, experimental 330,0384.

## Ejemplo 7

[2-(2-Clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

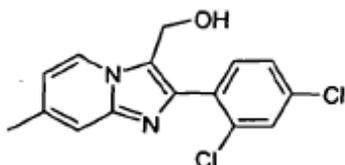


2-Amino-4-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etan-1-ona (117 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el intermediario 2-(2-clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 243, 245 [M+H]<sup>+</sup>.

A ese intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó ( $MgSO_4$ ). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $NH_4HCO_3$  (pH 10) -  $CH_3CN$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{15}H_{13}ClN_2O$  272,0716, experimental 272,0726.

## Ejemplo 8

[2-(2,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

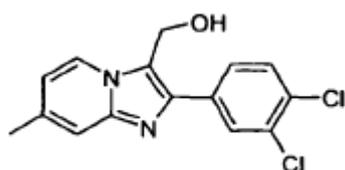


2-Amino-4-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (112 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(2,4-diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 277, 279 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 306,0327, experimental 306,0337.

## Ejemplo 9

[2-(3,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

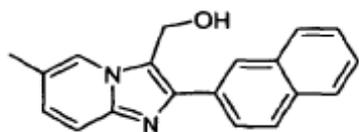


2-Amino-4-metilpiridina (16 mg, 0,15 mmol) y 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (27 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se calentó a 65 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(3,4-diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

A este intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,08 mL, 1,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). La fase orgánica se recolectó y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 306,0327, experimental 306,0339.

## Ejemplo 10

[6-Metil-2-(2-naftil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

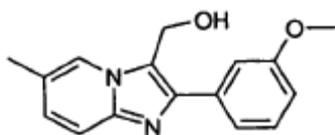


2-Amino-5-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y 2-bromo-2'-acetonaftona (125 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermediario 6-metil-2-(2-naftil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 288,1263, experimental 288,1275.

## Ejemplo 11

[2-(3-Metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

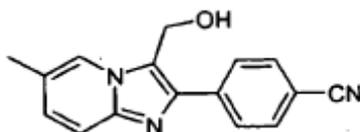


2-Amino-5-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (115 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(3-metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 239 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 268,1212, experimental 268,1221.

#### Ejemplo 12

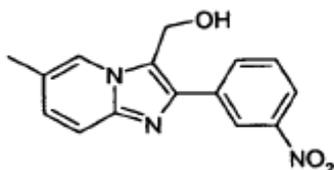
4-[3-(Hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo



2-Amino-5-metilpiridina (324 mg, 3,0 mmol) y 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo (448 mg, 2,0 mmol) se mezclaron en etanol (2,5 mL) y se agitaron a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol frío (2 x 2 mL). El precipitado se secó al vacío para dar el intermediario bromhidrato de 4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo en forma de un sólido amarillo (287 mg). Al intermediario (250 mg, 0,80 mmol) se añadió acetato de sodio (326 mg, 4,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,78 mL, 9,6 mmol), ácido acético (1,5 mL) y acetonitrilo (1,5 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se añadió a 2 M de NaOH (20 mL) con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (3 x 15 mL) y se secó al vacío para dar el compuesto crudo en forma de un sólido beige (200 mg). Una pequeña porción del material (10 mg) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O 263,1059, experimental 263,1066.

#### Ejemplo 13

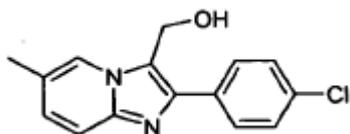
[6-Metil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



Acetato de sodio (204 mg, 2,5 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,48 mL, 6,0 mmol), ácido acético (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) se añadieron a 6-metil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridina (126 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se dividió en 2 M de NaOH (15 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) en presencia de metanol (10 mL). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua (10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo finalmente se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (114 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 283,0957, experimental 283,0965.

#### Ejemplo 14

[2-(4-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

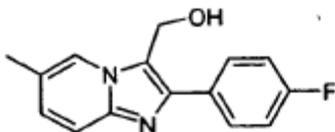


2-Amino-5-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (117 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el producto intermedio 2-(4-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 243, 245 [M+H]+.

Al intermedio se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O 272,0716, experimental 272,0730.

#### Ejemplo 15

##### [2-(4-Fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

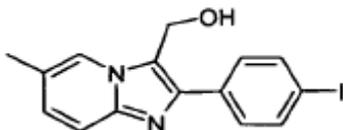


2-Amino-5-metilpiridina (16 mg, 0,15 mmol) y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (22 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se calentó a 65 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermedio 2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina.

Al intermedio se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,08 mL, 1,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). La fase orgánica se recolectó y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O 256,1012, experimental 256,1020.

#### Ejemplo 16

##### [2-(4-Yodofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

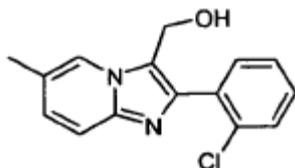


2-Amino-5-metilpiridina (162 mg, 1,5 mmol) y bromuro de 4-yodofenacilo (325 mg, 1,0 mmol) se mezclaron en etanol (2,0 mL) y se agitaron a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol frío (2 x 2 mL). El precipitado se dividió en NaOH 2 M (2 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto intermedio 2-(4-yodofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (219 mg).

Al intermedio (200 mg, 0,60 mmol) se añadió acetato de sodio (245 mg, 3,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,58 mL, 7,2 mmol), ácido acético (1,5 mL) y acetonitrilo (1,5 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se dividió en NaOH 2 M (20 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar un sólido blanco (208 mg). Una pequeña porción del material (14 mg) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O 364,0073, experimental 364,0084.

## Ejemplo 17

[2-(2-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

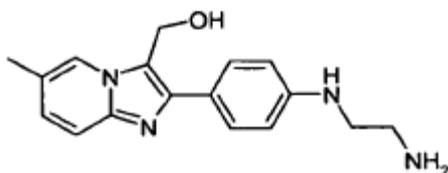


5 2-Amino-5-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etan-1-ona (117 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el compuesto intermedio 2-(2-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 243, 245 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Al intermedio se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O 272,0716, experimental 272,0726.

## 15 Ejemplo 18

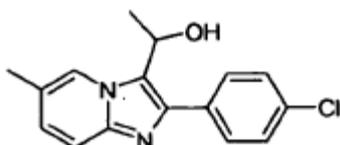
(2-{4-[(2-Aminoetil)amino]fenil}-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



20 Una mezcla de [2-(4-yodofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol (Ejemplo 16; 19 mg, 0,05 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol) y etilendiamina (174 µL, 2,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con MeOH (1,5 mL) y agua (1 mL) y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,8 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O 296,1637, experimental 296,1644.

## Ejemplo 19

1-[2-(4-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]etanol

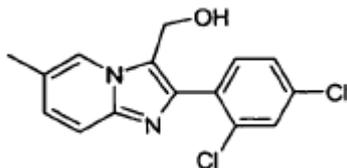


25 2-(4-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,41 mmol; ver el Ejemplo 14, producto intermedio) se suspendió en DMF (1 mL) y POCl<sub>3</sub> (92 µL, 0,99 mmol) se añadió bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 20 min. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5 M (5 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (5 mL). El material luego se dividió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró y el residuo se secó al vacío para dar el intermedio 2-(4-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (98 mg).

30 Al intermedio (14 mg, 46 µmol) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se neutralizó por adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O 286,0873, experimental 286,0886.

## Ejemplo 20

[2-(2,4-Diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

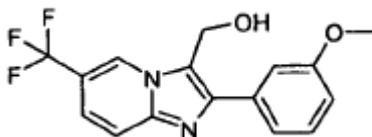


5 2-Amino-5-metilpiridina (81 mg, 0,75 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenilo (112 mg, 0,50 mmol) se mezclaron en etanol (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (3 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (3,5 mL) para dar el intermediario 2-(2,4-diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 277,279 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Al intermediario se añadió acetato de sodio (205 mg, 2,5 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,41 mL, 5,0 mmol) y ácido acético (1,0 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego NaOH 4 M (4,5 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Una porción de la solución orgánica (aproximadamente 0,5 - 1 mL) se extrajo y se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 306,0327, experimental 306,0340.

## Ejemplo 21

[2-(3-Metoxifenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

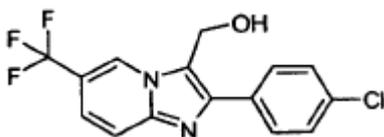


20 2-Amino-5-(trifluorometil)piridina (49 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (46 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el producto intermediario 2-(3-metoxifenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 322,0929, experimental 322,0931.

## Ejemplo 22

30 [2-(4-Clorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



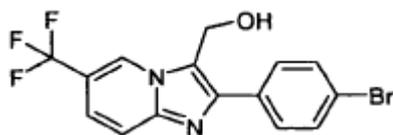
35 2-Amino-5-(trifluorometil)piridina (49 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el producto intermediario 2-(4-clorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 297,299 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase

orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$  326,0434, experimental 326,0446.

## Ejemplo 23

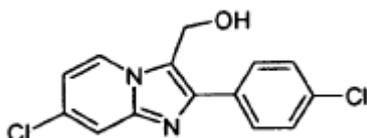
## 5 [2-(4-Bromofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,34 g, 2,1 mmol) se agitaron en etanol (2 mL) a 60 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración y se lavó con etanol para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (562 mg). El intermediario (0,21 g, 0,50 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,32 mL, 4,0 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50 °C durante 4 h. La mezcla se añadió a NaOH 1 M (100 mL) y se dejó con agitación durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua hasta que el filtrado fuera neutro y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (163 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  369,9929, experimental 369,9938.

## 15 Ejemplo 24

## [7-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

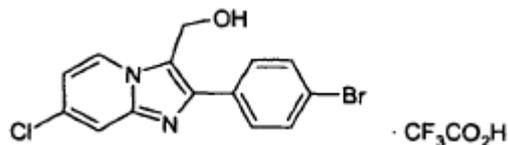


2-Amino-4-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 7-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 263, 265 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  292,0170, experimental 292,0183.

## Ejemplo 25

## 30 Trifluoroacetato de [2-(4-Bromofenil)-7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



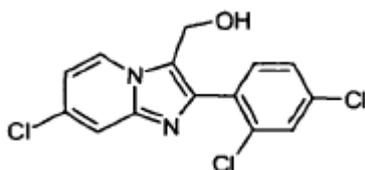
Una mezcla de 2-amino-4-cloropiridina (0,26 g, 2,0 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (0,37 g, 1,5 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con etanol (10 mL) y se secó a presión reducida para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-7-cloroimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (0,32 g).

Al intermediario (0,32 g, 0,83 mmol) en ácido acético (5 mL) se añadió formaldehído 12,3 M en agua (0,54 mL, 6,6 mmol) y acetato de sodio (340 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. NaOH 1 M (50 mL) se añadió, mientras se precipitó el producto. El precipitado se aisló por filtración para dar el producto crudo (270 mg). Una pequeña cantidad se purificó por HPLC preparativa

(ACE C8, agua con 0,1% de TFA - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>O 335,9665, experimental 335,9680.

## Ejemplo 26

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



5

2-Amino-4-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (45 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 7-cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 297,299 [M+H]<sup>+</sup>.

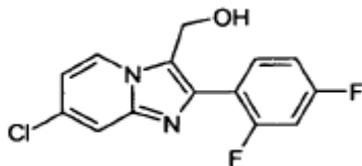
10

Al intermediario (aproximadamente 0,20 mmol) se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido por formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 días y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C 18, 50 mm de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 325,9780, experimental 325,9791.

15

## Ejemplo 27

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



20

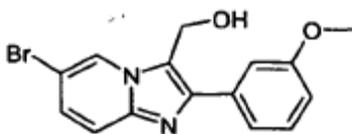
2-Amino-4-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 2,4-difluorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 7-cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 294,0371, experimental 294,0378.

## Ejemplo 28

[6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



35

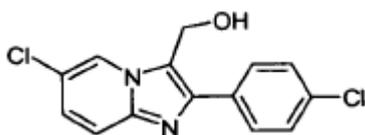
2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (46 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 1 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 303,305 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h y

luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mm de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$  332,0160, experimental 332,0173.

## Ejemplo 29

## 5 [6-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

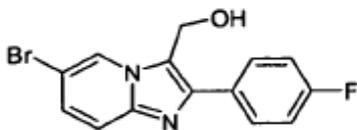


10 2-Amino-5-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermedio 6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 263, 265 [M+H]+.

15 Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  292,0170, experimental 292,0183.

## Ejemplo 30

## [6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

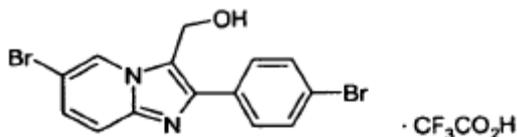


20 2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-fluorofenacilo (43 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermedio 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 291, 293 [M+H]+.

25 Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}$  319,9961, experimental 319,9973.

## Ejemplo 31

## Trifluoroacetato de [6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



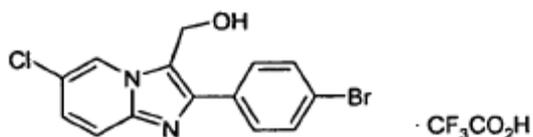
35 Una mezcla de 2-amino-5-bromopiridina (0,35 g, 2,0 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (0,37 g, 1,5 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con etanol (10 mL) y se secó a presión reducida para dar el intermedio bromhidrato de 6-bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (0,33 g).

40 Al intermedio (0,33 g, 0,76 mmol) en ácido acético (5 mL) se añadió formaldehído 12,3 M en agua (0,37 mL, 6,1 mmol) y acetato de sodio (310 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió NaOH 1 M (50 mL) mientras se precipitaba el

producto. El precipitado se recolectó por filtración para dar el producto crudo (326 mg). Una pequeña cantidad se purificó por HPLC preparativa (ACE C8, agua con 0,1% de TFA - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (21 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 379,9160, experimental 379,9172.

## Ejemplo 32

## 5 Trifluoroacetato de [2-(4-Bromofenil)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

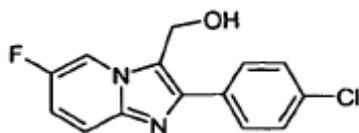


Una mezcla de 2-amino-5-cloropiridina (0,26 g, 2,0 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (0,28 g, 1,0 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con etanol (10 mL) y se secó a presión reducida para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (211 mg).

Al intermediario (211 mg, 0,54 mmol) en ácido acético (5 mL) se añadió formaldehído 12,3 M en agua (0,36 mL, 4,3 mmol) y acetato de sodio (222 mg, 2,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 5 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió NaOH 1 M (50 mL) mientras se precipitó el producto. El precipitado se recolectó por filtración y se recristalizó en metanol para dar un sólido blanco (172 mg). Una porción del material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) y luego repurified (ACE C8, agua con 0,1% de TFA - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>O 335,9665, experimental 335,9668.

## Ejemplo 33

## [2-(4-Clorofenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

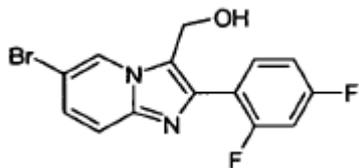


2-Amino-5-fluoropiridina (34 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 2-(4-clorofenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) mlz 247, 249 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (10 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 276,0466, experimental 276,0476.

## Ejemplo 34

## [6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

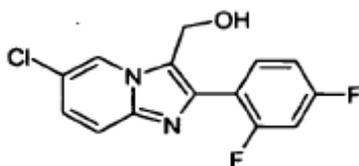


2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 2,4-difluorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. Un precipitado se formó que se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 309, 311 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 337,9867, experimental 337,9880.

## Ejemplo 35

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

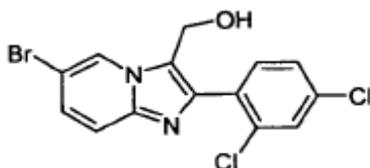


2-Amino-5-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 2,4-difluorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 294,0371, experimental 294,0385.

## Ejemplo 36

[6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

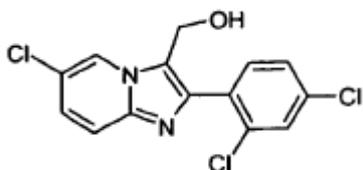


2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (45 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 341, 343 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 días y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,5 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 369,9275, experimental 369,9285.

## Ejemplo 37

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



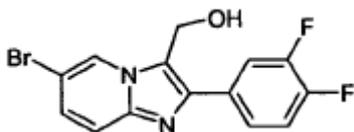
2-Amino-5-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (45 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó

por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 297, 299 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 días y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>C<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O 325,9780, experimental 325,9796.

#### Ejemplo 38

[6-Bromo-2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

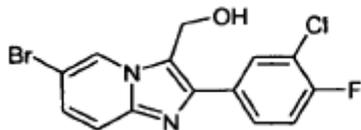


2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-bromo-2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 309, 311 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 337,9866, experimental 337,9879.

#### Ejemplo 39

[6-Bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

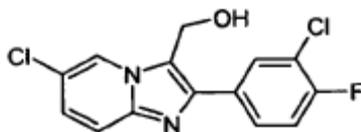


2-Amino-5-bromopiridina (52 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (50 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 325, 327 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C 18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,5 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClFN<sub>2</sub>O 353,9571, experimental 353,9577.

#### Ejemplo 40

[6-Cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



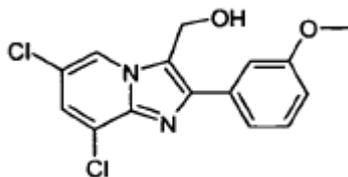
2-Amino-5-cloropiridina (39 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (50 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó

se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6-cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 281, 283 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O 310,0076, experimental 310,0084.

#### Ejemplo 41

[6,8-Dicloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

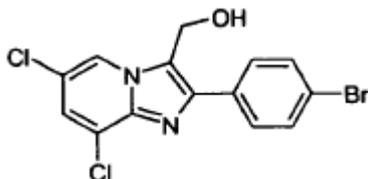


2-Amino-3,5-dicloropiridina (49 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (46 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 6,8-dicloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina. MS (ESI+) m/z 293, 295 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,8 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 322,0276, experimental 322,0290.

#### Ejemplo 42

[2-(4-Bromofenil)-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

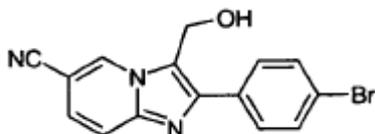


Una mezcla de 2-amino-3,5-dicloropiridina (0,33 g, 2,0 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (0,28 g, 1,0 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el intermediario 2-(4-bromofenil)-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido blanco (70 mg).

Al intermediario (60 mg, 0,18 mmol) en ácido acético (5 mL) se añadió formaldehído 12,3 M en agua, (0,12 mL, 1,40 mmol) y acetato de sodio (72 mg, 0,88 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 5 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. NaOH 1 M (50 mL) se añadió mientras se precipitó el producto. El precipitado se recolectó por filtración y se recristalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 369,9275, experimental 369,9275.

#### Ejemplo 43

2-(4-Bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo



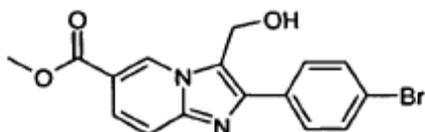
2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 6-aminopiridin-3-carbonitrilo (0,25 g, 2,1 mmol) se agitaron en etanol (2 mL) a 60 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración y se lavó con etanol

para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo en forma de un sólido beige (507 mg).

5 Este intermediario (0,19 g, 0,50 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,32 mL, 4,0 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50 °C durante el fin de semana. Los disolventes se evaporaron y el residuo se cristalizó en metanol. El producto luego se recrystalizó en acetato de etilo y finalmente, se purificó por HPLC preparativa (ACE C8, 10 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH 7) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O 327,0007, experimental 327,0011.

Ejemplo 44

2-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo

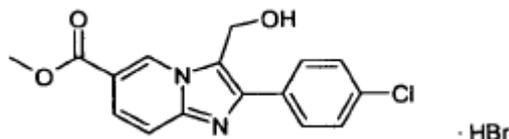


10 Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (0,32 g, 2,1 mmol) se agitó en etanol (2 mL) a 60 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración y se lavó con etanol para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (458 mg).

15 Este intermediario (0,21 g, 0,50 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,32 mL, 4,0 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50 °C durante el fin de semana. Los disolventes se evaporaron y el residuo se cristalizó en metanol. La recrystalización en acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (129 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 360,0110, experimental 360,0113.

Ejemplo 45

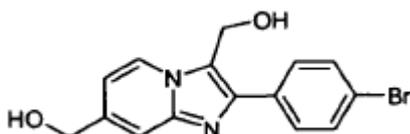
20 Bromhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo



25 Una mezcla de 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (0,84 g, 5,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (1,17 g, 5,0 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 40 °C durante la noche y luego a 50 °C durante 24 h. El producto se dejó cristalizar después de enfriar hasta -15 °C. El aislamiento por filtración y el secado al vacío dio el intermediario bromhidrato de 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (1,53 g). Este intermediario (1,47 g, 4,0 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (2,5 mL, 32 mmol) y acetato de sodio (1,6 g, 20 mmol) en ácido acético (30 mL) a 50 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con metanol acuoso para dar un sólido blanco. La recrystalización en metanol dio material con una pureza de aproximadamente el 90%. Una muestra (15 mg) se recrystalizó una segunda vez en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 316,061, experimental 316,062.

Ejemplo 46

[2-(4-Bromofenil)intidazo[1,2-a]piridin-3,7-diil]dimetanol



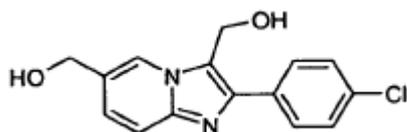
35 2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 2-aminopiridin-4-carboxilato de metilo (0,32 g, 2,1 mmol) se agitaron en etanol (2 mL) a 60° C durante la noche y luego a 75° C durante 24 h. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido anaranjado claro (518 mg). El intermediario (0,21 g, 0,50 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,32 mL, 4,0 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50° C durante el fin de semana. Los disolventes se evaporaron y el residuo sólido se cristalizó en metanol para dar

40

2-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido beige (148 mg). Parte de este material (36 mg, 0,1 mmol) se trató con NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1 mmol) en etanol (1 mL) a 40 °C durante la noche. Agua (4 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto se recolectó por filtración y se lavó con agua. La trituración en metanol y el secado al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 332,0160, experimental 332,0171.

## Ejemplo 47

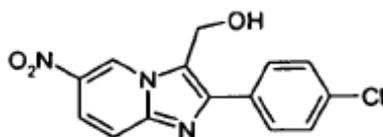
[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-diil]dimetanol



Bromhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 45; 72 mg, 0,18 mmol) se trató con hidruro de litio y aluminio (76 mg, 2,0 mmol) en THF (2 mL) a 40 °C durante 30 minutos. Agua (80 µL), NaOH 1 M (80 µL) y más agua (240 µL) se añadieron con cuidado y después de 1 h, la mezcla se filtró. El material sólido se lavó con acetato de etilo y metanol y los filtrados combinados se evaporaron para dar 80 mg de un semisólido. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (ACE C8, 10 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH 7) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 288,0666, experimental 288,0672.

## Ejemplo 48

[2-(4-Clorofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol

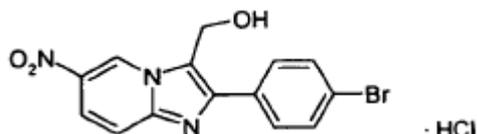


Una mezcla de 5-nitropiridin-2-amina (765 mg, 5,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (1,17 g, 5,0 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 40 °C durante la noche y luego a 50 °C durante otras 24 h. La mezcla se enfrió en el refrigerador y el material sólido se recolectó por filtración. La recristalización en etanol acuoso dio el compuesto intermediario bromhidrato de 2-(4-clorofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido beige (0,61 g).

El intermediario (1,74 g, 4,91 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (3,91 mL, 39,2 mmol) y acetato de sodio (2,01 g, 24,5 mmol) en ácido acético (30 mL) a 50 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y al residuo sólido se añadió NaOH 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El sólido se trituró en metanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,05 g). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 303,0411, experimental 303,0413.

## Ejemplo 49

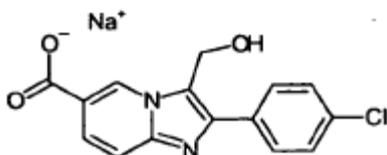
Clorhidrato de [2-(4-Bromofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,56 g, 2,0 mmol) y 5-nitropiridin-2-amina (0,29 g, 2,1 mmol) se agitaron en etanol (2 mL) a 60 °C durante la noche y luego a 75 °C durante 24 h. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol para dar el intermediario bromhidrato de 2-(4-bromofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido beige (416 mg). El intermediario (0,20 g, 0,50 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,32 mL, 4,0 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50 °C durante el fin de semana. La mezcla se añadió a NaOH 1 M (100 mL) y se dejó con agitación durante la noche, donde todo el material se había convertido en solución. La acidificación con HCl conc. y la extracción con secado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la evaporación dio un sólido amarillo. La cristalización en metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (69 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 346,9906, experimental 346,9912.

## Intermediario 1

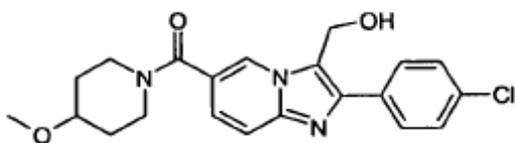
2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio



- 5 Bromhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato (Ejemplo 45; 0,63 g, 2,0 mmol) se trató con NaOH 1 M (10 mL, 10 mmol) en metanol (10 mL) a 50 °C durante la noche. El metanol se dejó evaporar lentamente y los cristales resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,58 g). MS (ESI+) m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 50

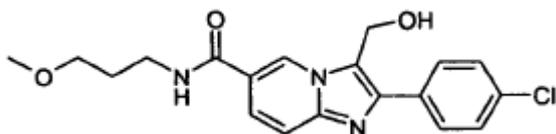
(2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



- 10 Diisopropiletilamina (52 µL, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90 µL, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 4-Metoxipiperidina (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 399,1350, experimental 399,1356.

## Ejemplo 51

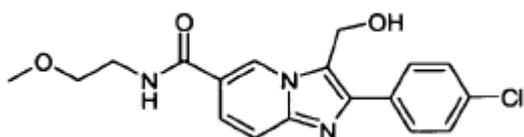
2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



- 20 Diisopropiletilamina (52 µL, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90 µL, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 3-Metoxipropan-1-amina (6 µL, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 373,1193, experimental 373,1198.

## Ejemplo 52

2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

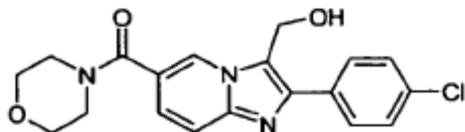


- 30 TBTU (12 mg, 0,036 mmol), diisopropiletilamina (16 µL, 0,09 mmol) y 2-metoxietilamina (5 µL, 0,06 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario

1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  359,1037, experimental 359,1042.

## 5 Ejemplo 53

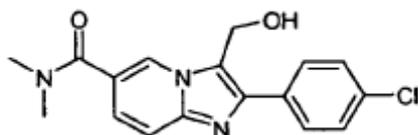
[2-(4-Clorofenil)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol



10 Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Morfolina (5 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  371,1037, experimental 371,1041.

## 15 Ejemplo 54

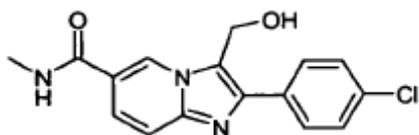
2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



20 Anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 18  $\mu\text{L}$ , 0,12 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Después de 10 minutos se añadieron diisopropiletilamina (26  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) y dimetilamina (0,1 mL, 0,6 mmol, 5,6 M en etanol). Después de 30 minutos, la reacción se neutralizó por adición de agua (1 mL) y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (ACE C8, agua con 0,1% de TFA -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$  329,0931, experimental 329,0939.

## 25 Ejemplo 55

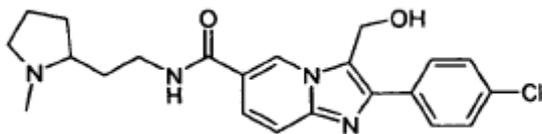
2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



30 Anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 18  $\mu\text{L}$ , 0,12 mmol), diisopropiletilamina (26  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) y metilamina (30% en metanol, 8  $\mu\text{L}$ , 0,06 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Después de 30 min, la reacción se neutralizó con agua (0,5 mL) para dar una solución clara. Luego se formó un precipitado, que después de una hora, se recolectó y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$  315,0775, experimental 315,0775.

## 35 Ejemplo 56

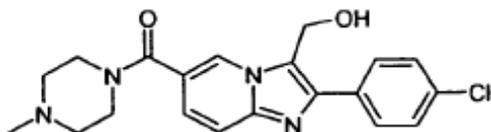
2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



- 5 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 2-(1-Metilpirrolidin-2-il)etanamina (9  $\mu$ L, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$  412,1666, experimental 412,1671.

Ejemplo 57

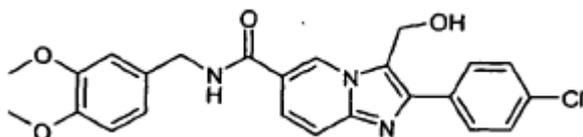
- 10 {2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metanol



- 15 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 1-Metilpiperazina (7  $\mu$ L, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$  384,1353, experimental 384,1358.

Ejemplo 58

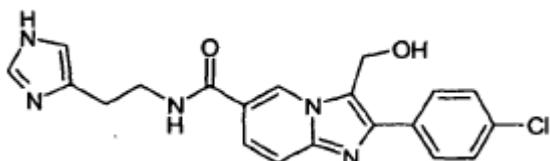
- 20 2-(4-Clorofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



- 25 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 1-(3,4-Dimetoxifenil)metanamina (9  $\mu$ L, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$  451,1299, experimental 451,1302.

Ejemplo 59

- 30 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

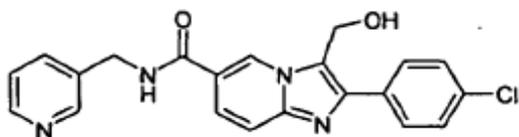


- 35 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 2-(1H-Imidazol-4-il)etanamina (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla

se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$  395,1149, experimental 395,1149.

## Ejemplo 60

2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(piridin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



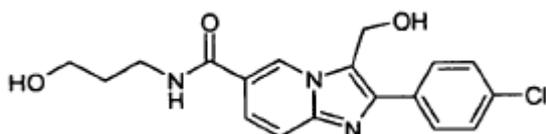
5

Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 1-(Piridin-3-il)metanamina (6  $\mu\text{L}$ , 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$  392,1040, experimental 392,1042.

10

## Ejemplo 61

2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



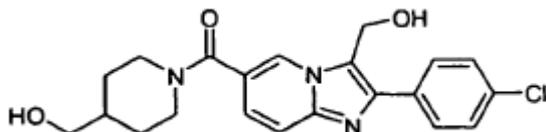
15

Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 3-Aminopropan-1-ol (5  $\mu\text{L}$ , 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  359,1037, experimental 359,1038.

20

## Ejemplo 62

(1-[[2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil]piperidin-4-il)metanol



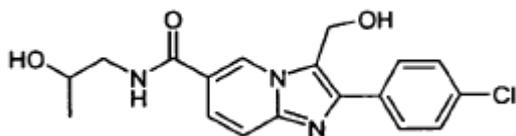
25

Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 30 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Piperidin-4-ilmetanol (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$  399,1350, experimental 399,1352.

30

## Ejemplo 63

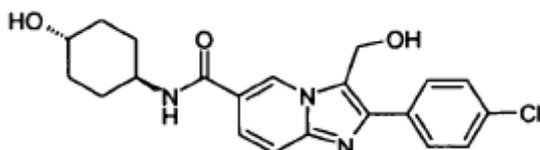
2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



- 5 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). 1-Aminopropan-2-ol (5  $\mu$ L, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  359,1037, experimental 359,1039.

Ejemplo 64

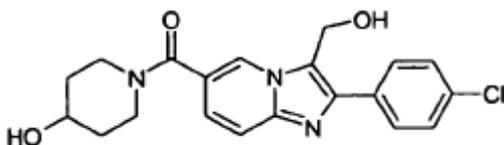
- 10 2-(4-Clorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



- 15 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). trans-4-Aminociclohexanol (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$  399,1350, experimental 399,1350.

Ejemplo 65

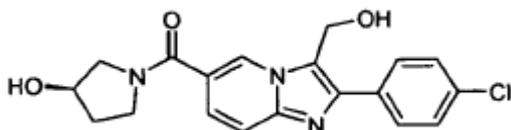
- 20 1-[[2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil]piperidin-4-ol



- 25 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Piperidin-4-ol (6 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$  385,1193, experimental 385,1194.

Ejemplo 66

- 30 (3R)-1-[[2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil]pirrolidin-3-ol

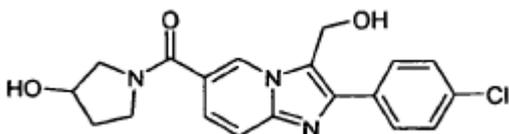


- 35 Diisopropiletilamina (52  $\mu$ L, 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu$ L, 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Clorhidrato de (3R)-pirrolidin-3-ol (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se

añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  371,1037, experimental 371,1042.

## Ejemplo 67

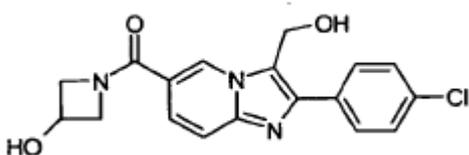
- 5 1-[[2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil]pirrolidin-3-ol



- 10 Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Pirrolidin-3-ol (5  $\mu\text{L}$ , 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  io (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$  371,1037, experimental 371,1038.

## Ejemplo 68

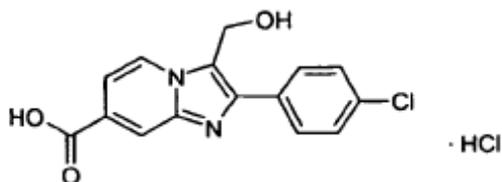
- 15 1-[[2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil]azetidín-3-ol



- 20 Diisopropiletilamina (52  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo, 90  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) se añadieron a una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de sodio (intermediario 1; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL). Clorhidrato de azetidín-3-ol (7 mg, 0,06 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (0,2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$  357,0880, experimental 357,0880.

## Intermediario 2

- 25 Clorhidrato de ácido 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico



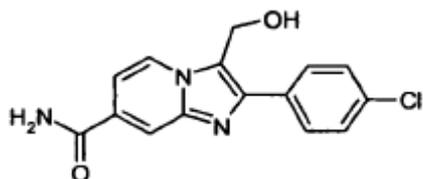
- 30 Una mezcla de 2-aminopiridin-4-carboxilato de metilo (0,80 g, 5,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (1,17 g, 5,0 mmol) en etanol (10 mL) se agitó a 40 °C durante 5 días. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto intermediario bromhidrato de 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido anaranjado (1,1 g).

- 35 El intermediario (0,92 g, 2,5 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (1,6 mL, 20 mmol) y acetato de sodio (1,0 g, 20 mmol) en ácido acético (20 mL) a 50 °C durante la noche. Agua (50 mL) se añadió y la mezcla se evaporó hasta casi sequedad. Más agua (50 mL) y HCl acuoso (4 M, 10 mL) se añadieron y la mezcla se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y solución 0,5 M de NaOH. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó parcialmente, tras lo cual los cristales precipitaron. Los cristales se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para dar 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido beige (0,52 g).

Parte de este material (0,32 g, 1,0 mmol) se trató con solución 1 M de NaOH (5 mL, 5 mmol) en metanol (5 mL) a 50 °C durante la noche. El metanol se dejó evaporar lentamente. Agua (aproximadamente 50 mL) se añadió y la mezcla se acidificó por HCl acuoso. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,20 g). MS (ESI+) m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 69

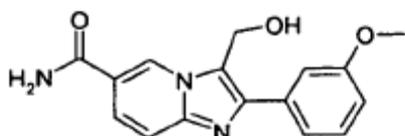
## 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida



10 TBTU (14 mg), diisopropiletilamina (16 µL, 0,09 mmol) y amoníaco (2 M en metanol, 30 µL, 0,06 mmol) se añadieron a una solución de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (intermediario 2; 10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con agua (0,1 mL) y metanol (0,3 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C 18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 301,0618, experimental 301,0619.

## Ejemplo 70

## 15 3-(Hidroximetil)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

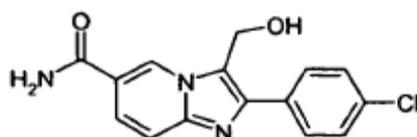


20 6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (46 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el intermediario 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 268 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN). El material se disolvió en metanol (1 mL) y se trató con NaOH 1 M (1 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,0 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 297,1113, experimental 297,1120.

## Ejemplo 71

## 30 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



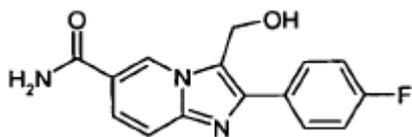
35 6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 272, 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase

orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,3 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$  301,0618, experimental 301,0626.

## Ejemplo 72

## 5 2-(4-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

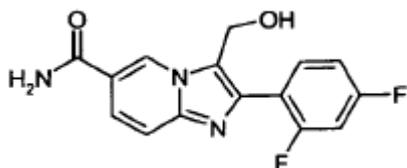


6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-fluorofenacilo (43 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,4 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2$  285,0914, experimental 285,0918.

## Ejemplo 73

## 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

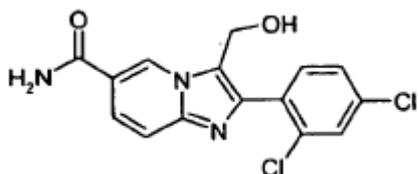


6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 2,4-difluorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). La fase acuosa se recolectó, se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto intermediario 2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 10 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,2 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  303,0819, experimental 303,0829.

## 30 Ejemplo 74

## 2-(2,4-Diclorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

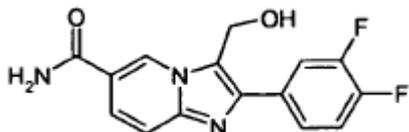


6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (45 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 306, 308 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN). Este material se disolvió en metanol (1 mL) y se trató con NaOH 1 M (1 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 335,0228, experimental 335,0228.

## Ejemplo 75

2-(3,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

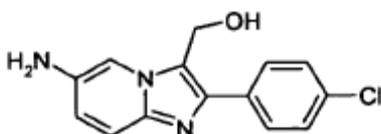


6-Aminonicotinamida (41 mg, 0,30 mmol) y 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. MS (ESI+) m/z 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,20 mL, 2,4 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 303,0819, experimental 303,0827.

## Ejemplo 76

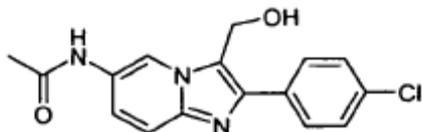
(6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



[2-(4-Clorofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol (Ejemplo 48; 0,20 g, 0,66 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y DMF (1 mL) y se trató con níquel Raney 2800 (suspensión en agua, catalizador activo; 100 mg) durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (180 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O 273,0669, experimental 273,0674.

## Ejemplo 77

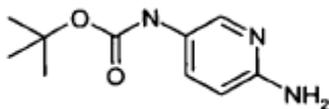
N-[2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida



[6-Amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol (Ejemplo 76; 0,50 g, 0,18 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se trató con anhídrido acético (20 µL, 0,20 mmol) durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título (8 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 315,0774, experimental 315,0779.

## Intermediario 3

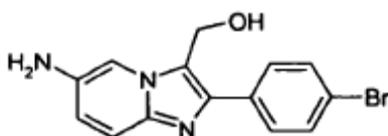
(6-aminopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo



5 2,5-Diaminopiridina (0,546 g, 5,00 mmol) se suspendió en cloroformo (20 mL) y se trató con bicarbonato de di-terc-butilo (1,09 g, 5,00 mmol) a temperatura ambiente durante 4 h. A la reacción se añadió N,N-dimetiletildiamina (5 mmol) a fin de atrapar el resto de bicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se filtró a través de un lecho de SiO<sub>2</sub>. El producto se eluyó con 5% de metanol en cloroformo (250 mL). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (262 mg).

## Ejemplo 78

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

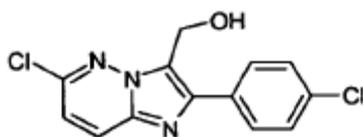


10 (6-aminopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (intermediario 3; 127 mg, 0,60 mmol) y 2,4-dibromoacetofenona (169 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en etanol (2 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto intermediario [2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido (83 mg). MS (ESI+) m/z 388 (M+H)+.

15 El intermediario (83 mg, 0,17 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (113 µL, 1,40 mmol) y acetato de sodio (72 mg, 0,87 mmol) en ácido acético (1 mL) a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar [2-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamato de terc-butilo, que luego se disolvió en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (5 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O 317,0164, experimental 317,0175.

## Ejemplo 79

25 [6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

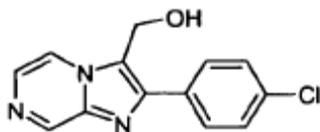


30 3-Amino-6-cloropiridazina (0,50 g, 3,86 mmol) y 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,60 g, 2,57 mmol) se disolvieron en etanol (5 mL) y se agitaron a 60 °C durante la noche. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar compuesto intermediario bromhidrato de 6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina (532 mg). MS (ESI+) m/z 264 [M+H]+.

35 Este intermediario (526 mg, 1,52 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (991 µL, 12,2 mmol) y acetato de sodio (625 mg, 7,62 mmol) en ácido acético (10 mL) a 50 °C durante cinco días. El disolvente se evaporó y al residuo se añadió 5% de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el producto crudo en forma de un sólido blanco (0,6 g). Una pequeña muestra se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (6,3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 293,0123, experimental 293,0129.

## Ejemplo 80

[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

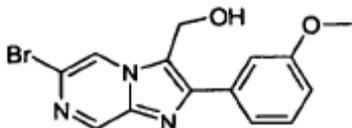


5 Aminopirazina (29 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante la noche. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermedio 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 230,232 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente mientras se agitaba y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,6 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O 259,0512, experimental 259,0515.

## Ejemplo 81

[6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

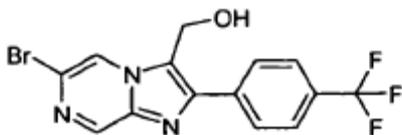


15 2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (23 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermedio 6-bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 304, 306 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Al intermedio se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,8 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 333,0113, experimental 333,0124.

## Ejemplo 82

{6-Bromo-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metanol

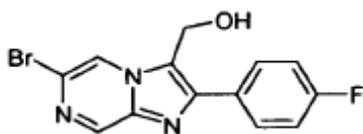


30 2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo (27 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar compuesto intermedio 6-bromo-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 342, 344 [M+H]<sup>+</sup>.

35 A este intermedio se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 días y luego a 90 °C durante 2 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 370,9881, experimental 370,9894.

## Ejemplo 83

[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

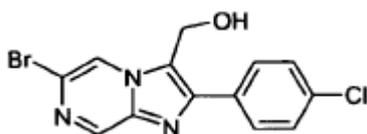


2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y bromuro de 4-fluorofenacilo (22 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermediario 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 292, 294 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,1 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>3</sub>O 320,9913, experimental 320,9926.

Ejemplo 84

[6-Bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

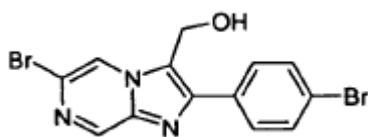


2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (23 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermediario 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 308, 310 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O 336,9618, experimental 336,9623.

Ejemplo 85

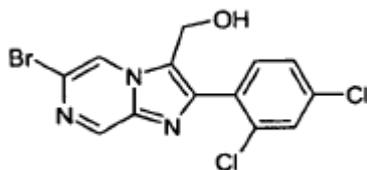
[6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol



Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,11 g, 4,0 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (0,70 g, 4,0 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con etanol frío. La recristalización en etanol dio el compuesto intermediario bromhidrato de 6-bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazina en forma de un sólido marrón (230 mg). El intermediario (0,22 g, 0,5 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (0,33 mL, 4 mmol) y acetato de sodio (0,21 g, 2,5 mmol) en ácido acético (2 mL) a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con ácido acético (2 mL) y se calentó a 70 °C durante 6 h y luego a 40 °C durante 65 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a NaOH 1 M (100 mL) con agitación y luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua hasta que el filtrado se volvió neutro. El material se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (210 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 380,9112, experimental 380,9117.

Ejemplo 86

[6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

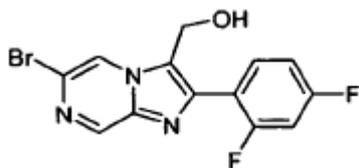


2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona (26 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermediario 6-bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 342, 344 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 días, a 90 °C durante 2 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 370,9228, experimental 370,9239.

Ejemplo 87

[6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

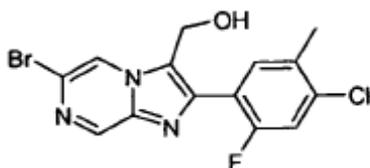


2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y bromuro de 2,4-difluorofenacilo (24 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermediario 6-bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 310, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,5 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 338,9819, experimental 338,9817.

Ejemplo 88

[6-Bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

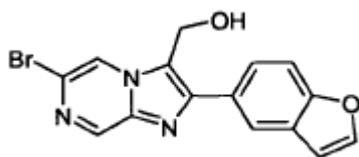


2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y bromuro de 4-cloro-2-fluoro-5-metilfenacilo (27 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermediario 6-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 340,342 [M+H]<sup>+</sup>.

Al intermediario se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 días, a 90 °C durante 2 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrClFN<sub>3</sub>O 368,9680, experimental 368,9696.

Ejemplo 89

[2-(1-Benzofuran-5-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol

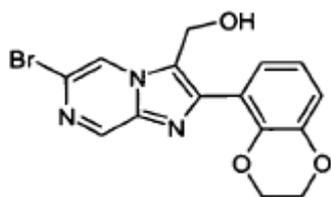


5 2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y 5-(2-bromoacetil)benzofurano (24 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermedio 2-(1-benzofuran-5-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 314, 316 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Al intermedio se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 342,9956, experimental 342,9972.

## Ejemplo 90

[6-Bromo-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metanol

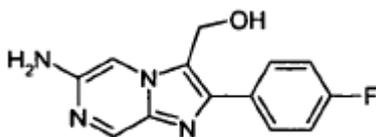


15 2-Amino-5-bromopirazina (23 mg, 0,13 mmol) y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-etanona (26 mg, 0,10 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitó a 60 °C durante 40 h. NaOH 0,5 M (0,6 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1 mL) para dar el compuesto intermedio 6-bromo-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. MS (ESI+) m/z 332, 334 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Al intermedio se añadió acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,10 mL, 1,2 mmol), ácido acético (0,3 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 días y luego se concentró. El material se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 361,0062, experimental 361,0067.

## Ejemplo 91

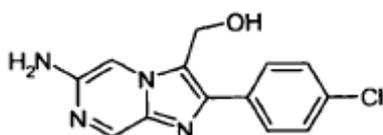
25 [6-amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metanol



30 Una mezcla de [6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (Ejemplo 83; 16 mg, 0,050 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (19 mg, 0,075 mmol) en una solución acuosa al 25% de amoníaco (1 mL) se calentó a 90 °C durante 3 h en un tubo sellado. Metanol (1,5 mL) se añadió y la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O 258,0917, experimental 258,0920.

## Ejemplo 92

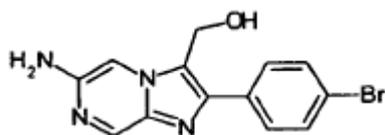
[6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol



- 5 Una mezcla de [6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (Ejemplo 84; 17 mg, 0,050 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (7,5 mg, 0,030 mmol) en una solución acuosa al 25% de amoníaco (1 mL) se calentó a 90 °C durante 1 h en un tubo sellado. Metanol (1,5 mL) se añadió y la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C 18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,6 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$  274,0621, experimental 274,0622.

## Ejemplo 93

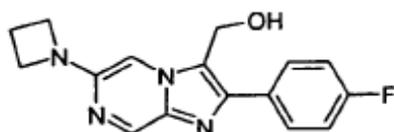
[6-Amino-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol



- 10 Una mezcla de [6-bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (Ejemplo 85; 10 mg, 0,026 mmol) y una solución acuosa al 25% de amoníaco (0,75 mL) en DMF (0,25 mL) se calentó a 120 °C durante 90 min en un tubo sellado. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,2 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$  318,0116, experimental 318,0117.

## Ejemplo 94

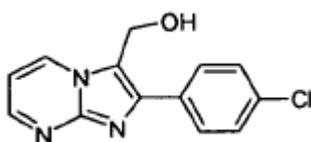
- 15 [6-(Azetidín-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol



- 20 Una mezcla de [6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (Ejemplo 83; 16,1 mg, 0,050 mmol) y azetidina (135  $\mu\text{L}$ , 2,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Metanol (1 mL) y agua (1 mL) se añadieron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,7 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  298,1230, experimental 298,1243.

## Ejemplo 95

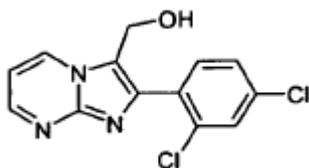
[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metanol



- 25 2-Aminopirimidina (29 mg, 0,30 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (47 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 4 h. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermediario 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina. MS (ESI+) m/z 230,232 [M+H]+.
- 30 Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 h. NaOH 4 M (1,8 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL) y se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$  259,0512, experimental 259,0522.

## Ejemplo 96

[2-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metanol

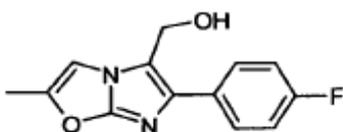


2-Aminopirimidina (29 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenacilo (45 mg, 0,20 mmol) se mezclaron en etanol (0,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla luego se calentó a 70 °C durante 2 días. NaOH 0,5 M (1,2 mL) se añadió lentamente con agitación. El precipitado que se formó se recolectó por centrifugación y se lavó con agua (1,5 mL) para dar el compuesto intermedio 2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina. MS (ESI+) m/z 264,266 [M+H]+.

Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol), ácido acético (0,4 mL) y acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 días y luego se concentró. Parte del material (aproximadamente 50%) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,2 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 293,0123, experimental 293,0135.

## Ejemplo 97

[6-(4-fluorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]oxazol-5-il]metanol

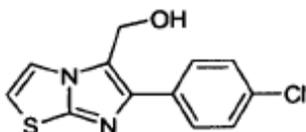


2-Amino-5-metiloxazol (55 mg, 0,56 mmol) y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (97 mg, 0,45 mmol) se mezclaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se aisló, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mL) y se secó al vacío para dar bromhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(2-imino-5-metil-1,3-oxazol-3(2H)-il)etanona en forma de un sólido beige (39 mg). A este compuesto (39 mg, 0,12 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (2 mL) bajo nitrógeno se añadió cloruro de titanio (IV) (34 µL, 0,31 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dividió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se recolectó, se lavó con solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto intermedio 6-(4-fluorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]oxazol en forma de un sólido beige (18,4 mg).

Al intermedio (11 mg, 0,051 mmol) se añadió acetato de sodio (17 mg, 0,20 mmol) y formaldehído 12,3 M en agua (99 µL, 1,2 mmol) seguido de ácido acético (0,2 mL) y acetonitrilo (0,3 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego se diluyó con metanol (1 mL) y se alcalinizó con NaOH 5 M (0,8 mL). La solución se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,9 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 246,0805, experimental 246,0810.

## Ejemplo 98

[6-(4-Clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol



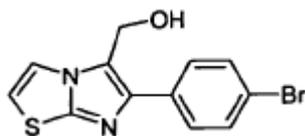
Una solución de 2-aminotiazol (20 mg, 0,2 mmol) y 2-bromo-4'-cloroacetofenona (47 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El precipitado que se formó se aisló por centrifugación y se disolvió en acetonitrilo (5 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg, 0,4 mmol) y se añadieron tamices moleculares y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La filtración y evaporación dio un material crudo que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. El secado (MgSO<sub>4</sub>), la filtración y la evaporación dieron el intermedio 6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol, que se usó sin ulterior purificación.

A este intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH 1 M (5 mL). La capa orgánica se recolectó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$  264,0124, experimental 264,0133.

## Ejemplo 99

[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol

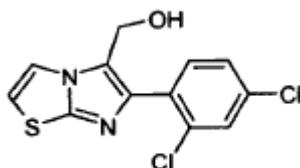


Una solución de 2-amino-tiazol (20 mg, 0,2 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (56 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 mL) se calentó a reflujo durante 30 min. El precipitado que se formó se recolectó y se disolvió en agua caliente (1 mL).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se recolectó y se concentró para dar el compuesto intermedio 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol.

Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol) seguido de formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h.  $\text{NaOH}$  1 M (5 mL) se añadió lentamente con agitación y la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$  307,9619, experimental 307,9624.

## Ejemplo 100

[6-(2,4-diclorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol

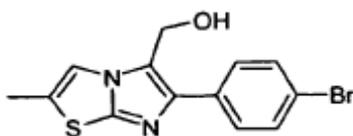


Una solución de 2-amino-tiazol (20 mg, 0,2 mmol) y 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona (56 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. El precipitado que se formó se aisló por centrifugación y luego se disolvió en agua caliente (1 mL).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 0,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se recolectaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto intermedio 6-(2,4-diclorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol que se usó sin ulterior purificación.

Al intermedio se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h.  $\text{NaOH}$  1 M (5 mL) se añadió, tras lo cual el producto se precipitó. Después de centrifugación, el precipitado se recolectó, se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 mg). MS (ESI+) m/z 299, 301 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 101

[6-(4-Bromofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol

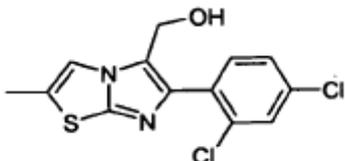


Una solución de 2-amino-5-metiltiazol (23 mg, 0,2 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (56 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El precipitado que se formó se aisló por centrifugación y luego se disolvió en acetonitrilo seco (5 mL).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 0,4 mmol) y se añadieron tamices moleculares y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La filtración y la evaporación dieron un material crudo que se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua. El secado ( $\text{MgSO}_4$ ), la filtración y evaporación dieron el compuesto intermedio 6-(4-bromofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol, que se usó sin ulterior purificación.

- 5 Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH 1 M (5 mL). La capa orgánica se recolectó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C 18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>OS 321,9775, experimental 321,9784.

## Ejemplo 102

[6-(2,4-Diclorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol

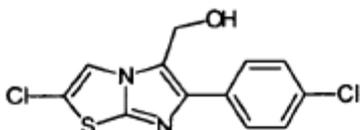


- 10 Una solución de 2-amino-5-metiltiazol (23 mg, 0,2 mmol) y 2-bromo-2',4'dicloroacetofenona (53 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El precipitado que se formó se aisló por centrifugación y luego se disolvió en acetonitrilo seco (5 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg, 0,4 mmol) y se añadieron tamices moleculares. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de la filtración y la evaporación, el material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. El secado (MgSO<sub>4</sub>), la filtración y la evaporación dieron el compuesto intermediario 6-(2,4-diclorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol, que se usó sin ulterior purificación.

- 15 Al intermediario se añadió acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,16 mL, 2,0 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH 1 M (5 mL). La capa orgánica se recolectó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS 311,9891, experimental 311,9902.

## Ejemplo 103

[2-Cloro-6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol

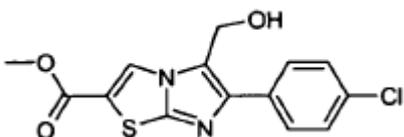


- 25 Una mezcla de 2-amino-5-clorotiazol (436 mg, 2,55 mmol) y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (476 mg, 2,04 mmol) en etanol (6 mL) se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar, el producto se recolectó por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto intermediario bromhidrato de 2-cloro-6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol en forma de un sólido blanquecino (325 mg).

- 30 El intermediario (316 mg, 0,90 mmol) se trató con formaldehído 12,3 M en agua (1,17 mL, 14 mmol) y acetato de sodio (0,74 g, 9 mmol) en ácido acético (5 mL) a 80 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío. El material se disolvió en metanol (50 mL) y se trató con NaOH 1 M (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Agua se añadió y el precipitado que se formó se recolectó por filtración. El material crudo se trituró en metanol, se recolectó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (258 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS 297,9734, experimental 297,9741.

## Ejemplo 104

6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo



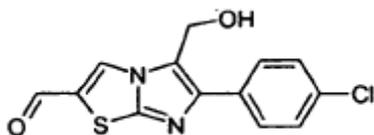
- Una solución de 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 7,8 mmol) y 2-bromo-4'cloroacetofenona (1,8 g, 7,8 mmol) en acetona (200 mL) se calentó a reflujo durante 72 h. El intermediario restante se filtró y el filtrado se

recolectó. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto intermediario 6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo (1,5 g).

Al intermediario (1,0 g, 3,4 mmol) se añadió acetato de sodio (1,4 g, 17 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (2,2 mL, 27 mmol) y ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con NaOH 1 M (15 mL). La capa orgánica se recolectó y el disolvente removed a presión reducida para dar producto crudo (1,0 g). Una pequeña cantidad (15 mg) se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 322,0179, experimental 322,0179.

#### 10 Intermediario 4

6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbaldehído

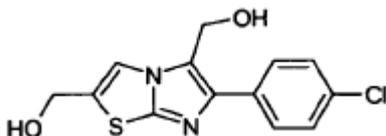


Una solución de 2-aminotiazol-5-carboxaldehído (1,0 g, 7,8 mmol) y 2-bromo-4'cloroacetofenona (1,8 g, 7,8 mmol) en acetona (5 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el material crudo purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto intermediario 6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (176 mg).

Al intermediario se añadió acetato de sodio (0,2 g, 2,8 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (0,4 mL, 4,5 mmol) y ácido acético (2,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con NaOH 2 M (10 mL). La capa orgánica se recolectó y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (125 mg). Este material que se usó sin ulterior purificación. MS (ESI+) m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 105

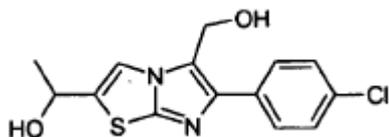
[6-(4-Clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2,5-diil]dimetanol



A una solución de 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbaldehído (intermediario 4; 10 mg, 34 μmol) en THF (1 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (3 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se neutralizó con adición de agua (0,1 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 294,0230, experimental 294,0235.

#### Ejemplo 106

1-[6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]etanol

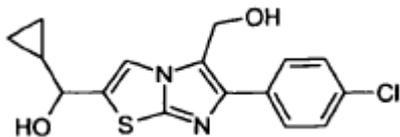


A 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbaldehído (intermediario 4; 14 mg, 46 μmol) se añadió 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción luego se neutralizó por adición de NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (2 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 308,0386, experimental 308,0389.

40

## Ejemplo 107

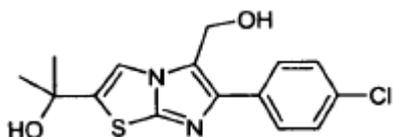
6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il](ciclopropil)metanol



- 5 A 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbaldehído (intermediario 4; 14 mg, 46  $\mu\text{mol}$ ) se añadió 0,5 M de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción luego se neutralizó por adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. ac. (2 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{SClN}_2\text{O}_2\text{S}$  334,0543, experimental 334,0545.

## 10 Ejemplo 108

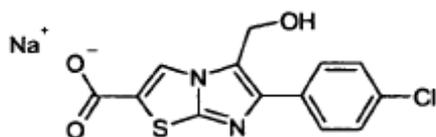
2-[6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]propan-2-ol



- 15 A 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 104; 20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) se añadió 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. ac. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  322,0543, experimental 322,0549.

## Intermediario 5

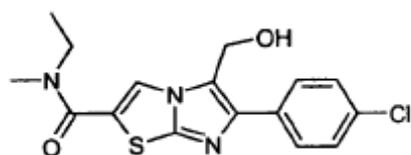
- 20 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de sodio



- 25 A 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 104; 1,0 g, 3,1 mmol) en metanol (30 mL) se añadió  $\text{NaOH}$  2 M (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. El metanol se eliminó a presión reducida y el resto de la capa acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La cristalización del producto de la capa acuosa dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (280 mg). MS (ESI+)  $m/z$  309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 109

6-(4-Clorofenil)-N-etil-5-(hidroximetil)-N-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

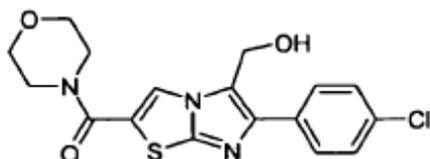


- 30 A una solución de 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de sodio (intermediario 5; 15 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL) se añadió N-etilmetilamina (5 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) y trietilamina (19  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (0,2 mL) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM

de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). MS (ESI+) m/z 350, 352 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 110

[6-(4-Clorofenil)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol



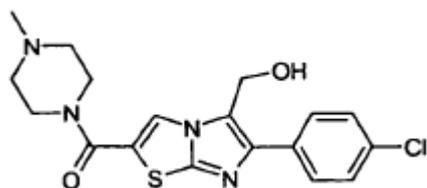
5

A una solución de 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de sodio (intermediario 5; 15 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL) se añadió morfolina (8 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) y trietilamina (19  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (0,2 mL) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg). MS (ESI+) m/z 378, 380 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 111

{6-(4-Clorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}metanol

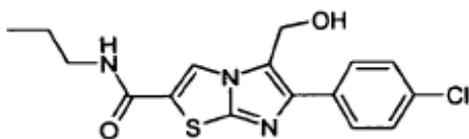


A una solución de 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1b][1,3]tiazol-2-carboxilato de sodio (intermediario 5; 15 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL) se añadió N-metilpiperazina (9 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) y trietilamina (19  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (0,2 mL) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 mg). MS (ESI+) m/z 391, 393 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 112

6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)-N-propilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



A una solución de 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de sodio (intermediario 5; 15 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL) se añadió propilamina (5 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) y trietilamina (19  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (0,2 mL) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, 50 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) -  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg). MS (ESI+) m/z 350,352 [M+H]<sup>+</sup>.

25

### 30 Ensayos biológicos

Ensayos biológicos de los inhibidores de la enzima SSAO

35

Todos los ensayos primarios se realizaron a temperatura ambiente con SSAO humana purificada expresada en forma recombinante. La enzima se preparó esencialmente como se describe en Ohman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331). Además, se realizaron ensayos secundarios y de selectividad usando SSAO preparada a partir de diversos tejidos o SSAO recombinante de rata purificada. La actividad enzimática se ensayó con bencilamina como sustrato mediante la medición de la producción de benzaldehído, usando el sustrato marcado

con  $^{14}\text{C}$ , o mediante la utilización de la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP). Brevemente, los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 10 mM. Las mediciones de dosis-respuesta se ensayaron mediante la creación de diluciones seriadas 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos o la preparación de diluciones seriadas 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. Las concentraciones superiores se ajustaron en función de la potencia de los compuestos y la posterior dilución en tampón de reacción produjo una concentración final de DMSO  $\leq 2\%$ .

#### Detección de peróxido de hidrógeno:

En una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación de peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina produjo resorufina, que es un compuesto altamente fluorescente (Zhou y Panchuk-Voloshina Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174.; kit de ensayo Amplex® Red de peróxido de hidrógeno/peroxidasa, Invitrogen A22188). La enzima y los compuestos en fosfato de sodio 50 mM, pH 7,4 se ajustaron para preincubar en placas de microtitulación de parte inferior plana durante aproximadamente 15 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. La concentración de bencilamina se fijó a una concentración que corresponde a la constante de Michaelis, determinada según procedimientos estándar. La intensidad de fluorescencia se midió a continuación en varios puntos de tiempo durante 1-2 horas, excitación a 544 nm y lectura de la emisión a 590 nm. Para el ensayo de SSAO humana, las concentraciones finales de los reactivos en las cavidades de ensayo fueron: enzima SSAO 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , bencilamina 100  $\mu\text{M}$ , reactivo Amplex 20  $\mu\text{M}$ , HRP 0,1 U/ml y variadas concentraciones del compuesto de ensayo. La inhibición se midió como % de disminución de la señal en comparación con un control sin inhibidor (DMSO diluido solo). La señal de base de una muestra que no contiene enzima SSAO se sustrajo de todos los puntos de datos. Los datos se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros y los valores de  $\text{IC}_{50}$  se calcularon utilizando el programa GraphPad Prism 4 o programas XLfit 4.

#### Detección de aldehído:

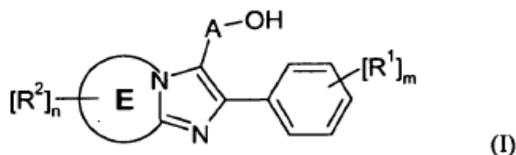
La actividad SSAO se analizó mediante bencilamina marcada con  $^{14}\text{C}$  y se analizó mediante la medición de benzaldehído radiactivo. En una Optiplate de 96 cavidades blanca (Packard), se preincubaron 20  $\mu\text{l}$  de compuesto de prueba diluido a temperatura ambiente con 20  $\mu\text{l}$  de enzima SSAO durante 15 minutos aproximadamente con agitación continua. Todas las diluciones se prepararon con PBS. La reacción se inició mediante la adición de 20  $\mu\text{l}$  de la solución de sustrato de bencilamina que contiene clorhidrato de [7- $^{14}\text{C}$ ]bencilamina (CFA589, GE Healthcare). La placa se incubó durante 1 hora como anteriormente después de lo cual la reacción se detuvo mediante la acidificación (10  $\mu\text{l}$  de HCl 1 M). Luego se añadieron 90  $\mu\text{l}$  de solución Micro Scint-E (Perkin-Elmer) a cada cavidad y la placa se mezcló continuamente durante 15 minutos. La separación de fases se produjo en forma instantánea y la actividad se leyó en un contador de centelleo TopCount (Perkin-Elmer). En la cavidad de reacción final, la concentración de SSAO humana recombinante era de 10  $\mu\text{g/ml}$ . Con el fin de optimizar la sensibilidad, la concentración de sustrato se redujo en comparación con el ensayo acoplado de HRP con el fin de obtener una mayor fracción de producto radiactivo. En el ensayo de SSAO humana, la concentración de bencilamina fue de 40  $\mu\text{g}$  (0,2  $\mu\text{Ci/ml}$ ). Los datos se analizaron como anteriormente.

Los compuestos ejemplificados de la invención generalmente tenían un valor de  $\text{IC}_{50}$  de 1-1000 nM. Los valores de  $\text{IC}_{50}$  obtenidos para los compuestos representativos se muestran en la siguiente tabla:

Compuesto	$\text{IC}_{50}$ (nM)
Ejemplo 23	88
Ejemplo 62	155
Ejemplo 81	248
Ejemplo 106	89

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



5 o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

E es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros;

A es alquileo C<sub>1-3</sub>, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 cada R<sup>1</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquileo C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, N(R<sup>5</sup>)-alquilen C<sub>2-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15 o dos sustituyentes vecinos R<sup>1</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

20 cada R<sup>2</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>(hidroxilo)alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicliil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>carbonilo, heterocicliilcarbonilo, benzoílo, heteroarilcarbonilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, amidino y guanidino, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

30 cada R<sup>3</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

35 cada R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -alquilen C<sub>1-4</sub>-NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

o de modo independiente R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

35 cada R<sup>5</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de modo independiente de alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

40 cada R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> y heterocicliil-alquilo C<sub>1-4</sub>, y donde cualquier residuo de anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

45 o de modo independiente R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre o oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

cada R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> se selecciona de modo independiente de hidrógeno y -alquilo C<sub>1-4</sub>;

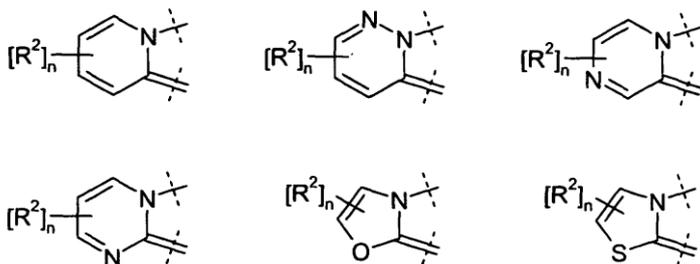
m es 1, 2, 3 ó 4; y

n es 0, 1 ó 2;

con la condición de que el compuesto no sea seleccionado del grupo que consiste en:

- 5
- 4-[3-(hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzocitrilo;
  - 2-(4-etilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(2-nitrofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(3,4-dimetilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-cloro-2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
- 10
- 2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-etilpropil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-propanol;
  - 2-(4-metilfenil)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 7-metil-2-(2-naftalenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
- 15
- 2-(4-metilfenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-[1,1'-bifenil]-4-il-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-clorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-etanol;
- 20
- 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 4-[3-(hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoato de etilo;
  - 2-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 2-(4-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
  - 6-metil-2-(4-nitrofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol;
- 25
- 6-cloro-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-metanol;
  - 3-(dietilamino)-2-metil-6-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-metanol;
  - 6-(4-clorofenil)-2,3-difenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-clorofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
- 30
- 6-(4-clorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-metilfenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-[1,1'-bifenil]-4-ilimidazo[2,1-b]tiazol-5-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-2-(2-furanil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol;
  - 6-(4-bromofenil)-2-(2-tienil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol; y
- 35
- 6-(4-bromofenil)-2-ciclohexilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-metanol.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo heteroaromático E se selecciona de:



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde A es  $-\text{CH}_2-$ .
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $\text{R}^1$  se selecciona de modo independiente de halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fluoro-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ .
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $\text{R}^2$  se selecciona de modo independiente de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fluoro-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-4}$  y alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ -alcoxicarbonilo y  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$ .
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:
- [2-(4-Metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - 10 • [2-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Bromofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [7-Metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Bromofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Bromofenil)-7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - 15 • [2-(2-Clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(2,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(3,4-Diclorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [6-Metil-2-(2-naftil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(3-Metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - 20 • 4-[3-(Hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzotrilo;
  - [6-Metil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Yodofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(2-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - 25 • (2-(4-[(2-Aminoetil)amino]fenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol;
  - 1-[2-(4-Clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(2,4-Diclorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(3-Metoxifenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [2-(4-Clorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - 30 • [2-(4-Bromofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
  - [7-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;

- [2-(4-Bromofenil)-7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [7-Cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [7-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 5 • [6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 10 • [6-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Cloro-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- (6-Bromo-2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 15 • [6-Cloro-2-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6,8-Dicloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 2-(4-Bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;
- 2-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo;
- 20 • 2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo;
- [2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,7-diil]dimetanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-diil]dimetanol;
- [2-(4-Clorofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [2-(4-Bromofenil)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 25 • {2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-metoxipropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- [2-(4-Clorofenil)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 30 • 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- {2-(4-Clorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metanol;
- 2-(4-Clorofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 35 • 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(piridin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(3-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- (1-{2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)piperidin-4-il]metanol;

## ES 2 403 633 T3

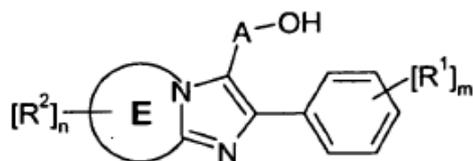
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-(2-hidroxiopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 1-{{2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil}piperidin-4-ol;
- (3R)-1-{{2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil}pirrolidin-3-ol;
- 5     • 1-{{2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil}pirrolidin-3-ol;
- 1-{{2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil}azetidín-3-ol;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;
- 3-(Hidroximetil)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(4-Clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 10    • 2-(4-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(2,4-Diclorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- 2-(3,4-Difluorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- [6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- 15    • N-[2-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida;
- [6-amino-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol;
- [6-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 20    • [6-Bromo-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 25    • [6-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3 il]metanol;
- [2-(1-Benzofuran-5-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Bromo-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- 30    • [6-amino-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-Amino-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [6-(Azetidín-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol;
- [2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-3-il]metanol;
- [2-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-3-il]metanol;
- 35    • [6-(4-fluorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]oxazol-5-il]metanol;
- [6-(2,4-diclorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- [6-(4-Bromofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;

- [6-(2,4-Diclorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- [2-Cloro-6-(4-clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- 6-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo;
- [6-(4-Clorofenil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2,5-diil]dimetanol;
- 5 • 1-[6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]etanol;
- [6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il](ciclopropil)metanol;
- 2-[6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]propan-2-ol;
- 6-(4-Clorofenil)-N-etil-5-(hidroximetil)-N-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida;
- [6-(4-Clorofenil)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metanol;
- 10 • {6-(4-Clorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]imidazo[2,1b][1,3]tiazol-5-il}metanol; y
- 6-(4-Clorofenil)-5-(hidroximetil)-N-propilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida.

7. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como un ingrediente activo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en terapia.

- 15 9. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

E es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros;

- 20 A es alquileno C<sub>1-3</sub>, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>;

25 cada R<sup>1</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquileno C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, N(R<sup>5</sup>)-alquilen C<sub>2-4</sub>-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- 30 o dos sustituyentes vecinos R<sup>1</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- 35 cada R<sup>2</sup> se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoro-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>(hidroxil)alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>carbonilo, heterociclilcarbonilo, benzoilo, heteroarilcarbonilo, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-SR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, amidino y guanidino, y donde cualquier residuo anular está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;
- 40

cada  $R^3$  se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fluoro-alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

cada  $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  se selecciona de modo independiente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$  y alquilen  $C_{1-4}-NR^{8A}R^{8B}$ ;

5 o de modo independiente  $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxil, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada  $R^5$  se selecciona de modo independiente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

10 cada  $R^6$  se selecciona de modo independiente de alquilo  $C_{1-4}$ , fluoroalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

15 cada  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$  se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenil-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroaril-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-4}$  y heterociclil-alquilo  $C_{1-4}$ , y donde cualquier residuo de anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano, hidroxil, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , trifluorometilo y trifluorometoxi;

20 o de modo independiente  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre o oxígeno, y tal anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxil, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S(O)_2NR^{8A}R^{8B}$  y  $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$ ;

cada  $R^{8A}$  y  $R^{8B}$  se selecciona de modo independiente de hidrógeno y -alquilo  $C_{1-4}$ ;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

n es 0, 1 ó 2,

25 para usar en el tratamiento o la prevención de inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune o un trastorno autoinmune.

30 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmune o autoinmune es artritis (incluyendo artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, una afección asociada con la inflamación del intestino (incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome de intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda), una enfermedad fibrótica (incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y esclerosis sistémica (esclerodermia)), una enfermedad inflamatoria de la piel (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, una afección inflamatoria y/o autoinmune del hígado (incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperfusión), o el infarto de miocardio y/o sus complicaciones.

40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad inflamatoria es vasculitis.