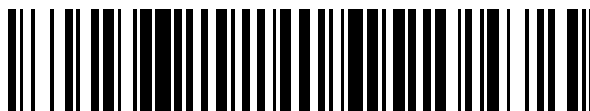


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 280**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2010** **E 10708373 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013** **EP 2391625**

54 Título: **Nuevos ligandos de receptor de adenosina y sus usos**

30 Prioridad:

26.01.2009 EP 09360007

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

20.08.2013

73 Titular/es:

DOMAIN THERAPEUTICS (100.0%)
Bioparc Boulevard Sébastien Brandt
67400 Illkirch Graffenstaden, FR

72 Inventor/es:

MAYER, STANISLAS y
SCHANN, STEPHAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 419 280 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

Nuevos ligandos de receptor de adenosina y sus usos

La presente invención proporciona nuevos compuestos con alta afinidad hacia receptores A_{2A} de adenosina. También proporciona antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina y su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos en donde podría resultar beneficiosa la inactivación parcial o total de rutas de señalización de receptores A_{2A} de adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad y dolor. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen dichos nuevos compuestos con alta afinidad hacia receptores A_{2A} de adenosina y su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos en donde podría resultar beneficiosa la inactivación parcial o total de receptores A_{2A} de adenosina.

La adenosina es un modulador ubicuo de numerosas actividades fisiológicas, en particular en los sistemas cardiovascular y nervioso. A través de receptores en la superficie celular, la adenosina modula diversas funciones fisiológicas, entre ellas la inducción de sedación, vasodilatación, supresión de la frecuencia y contractilidad cardíacas, inhibición de la agregación plaquetaria, estimulación de la gluconeogénesis e inhibición de la lipólisis. Varios estudios han demostrado que la adenosina puede activar guanilato-ciclasas, abrir canales de potasio, reducir el flujo a través de canales de calcio, e inhibir o estimular la renovación de fosfoinosítido a través de mecanismos en que intervienen receptores (Muller C.E. y Stein B., *Current Pharmaceutical Design*, 2:501, 1996, y Muller C.E., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7(5):419, 1997).

Los receptores de adenosina pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Se han caracterizado farmacológica, estructural y funcionalmente cuatro subtipos principales de receptores de adenosina (Fredholm et al., *Pharm. Rev.* (1994) 46:143-156), y han sido denominados A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Aunque el mismo receptor de adenosina puede acoplarse a distintas proteínas G, los receptores A₁ y A₃ de adenosina se acoplan generalmente a proteínas G inhibitorias denominadas G_i y G_o, mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina se acoplan a proteínas G estimuladoras denominadas G_s (Linden J., *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* (2001) 41:775-87). En consecuencia, los receptores A_{2A} de adenosina estimulan la adenilato-ciclasa, mientras que los receptores A₁ y A₃ de adenosina pueden conducir a la inhibición de esta enzima. Estos receptores son codificados por genes distintos y se clasifican de acuerdo con sus afinidades hacia análogos de adenosina y antagonistas de metilxantina (Klinger et al., *Cell Signal.* 2002 Feb; 14(2):99-108).

En relación con el papel de la adenosina sobre el sistema nervioso, las primeras observaciones se realizaron sobre los efectos del más ampliamente utilizados de todos los fármacos psicoactivos, que es la cafeína. En realidad, la cafeína es un bien conocido antagonista de receptor de adenosina que puede mejorar el estado de conciencia y las capacidades de aprendizaje de mamíferos. La ruta del receptor A_{2A} de adenosina es responsable de estos efectos (Fredholm et al., *Pharmacol Rev.* 1999 Mar;51(1):83-133; Huang et al., *Nat. Neurosci.* 2005 Jul;8(7):858-9), y los efectos de la cafeína en la ruta de señalización del receptor A_{2A} de adenosina han alentado la búsqueda de antagonistas A_{2A} de adenosina altamente específicos y potentes.

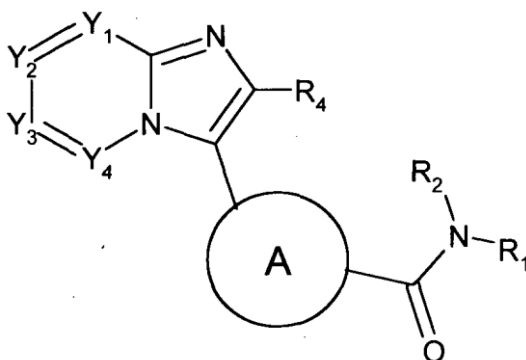
En los mamíferos, los receptores A_{2A} de adenosina tienen una distribución limitada en el cerebro y se encuentran en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (Dixon et al., *Br J Pharmacol.* 1996 Jul;118 (6):1461-8). Se pueden observar niveles altos e intermedios de expresión en células inmunitarias, el corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos. En el sistema periférico, G_s parece ser la principal proteína G asociada con el receptor A_{2A} de adenosina, pero en el cuerpo estriado se ha demostrado que receptores A_{2A} de adenosina estriales median sus efectos a través de la activación de una proteína G denominada G_{olf} (Kull et al., *Mol Pharmacol.* 2000 Oct;58(4):772-7), que es similar a G_s y también se acopla a adenilato-ciclasa.

Hasta la fecha, varios estudios en ratones modificados genéticamente y los análisis farmacológicos sugieren que el receptor A_{2A} es un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el derrame cerebral (lesión cerebral isquémica) y la enfermedad de Alzheimer (Fredholm et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005 45:385-412; Higgins et al., *Behav. Brain Res.* 2007 185:32-42; Dall'igna et al., *Exp Neurol.* 2007 Enero; 203(1):241-5; Arendash et al., *Neuroscience* 2006 Nov. 3; 142 (4):941-52), y también para diversas psicosis de origen orgánico (Weiss et al., *Neurology.* 2003 Dic. 9;61 (11 Supl. 6):S88-93). El uso de ratones "noqueados" con respecto al receptor A_{2A} de adenosina ha demostrado que la inactivación del receptor A_{2A} de adenosina protege contra la muerte celular neuronal inducida por isquemia (Chen et al., *J Neurosci.* 1999 Nov. 1;19(21):9192-200 y Monopoli et al., *Neuroreport.* 1998 Dic. 1;9(17):3955-9) y la toxina mitocondrial 3-NP (Blum et al., *J Neurosci.* 2003 Jun. 15;23 12):5361-9). Estos resultados proporcionan una base para tratar la isquemia y la enfermedad de Huntington con antagonistas A_{2A} de adenosina. El bloqueo de los receptores A_{2A} de adenosina tiene también un efecto antidepresivo (El Yacoubi et al., *Neuropharmacology.* 2001 Mar; 40 (3):424-32). Por último, este bloqueo previene la disfunción de la memoria (Cunha et al., *Exp. Neurol.* 2008 Abril;210(2):776-81; Takahashi et al., *Front. Biosci.* 2008 Enero 1;13:2614-32) y esta podría ser una ruta terapéutica prometedora para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha, varios antagonistas de receptor A_{2A} de adenosina han mostrado un potencial prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo,

KW-6002 (istradefilina) ha completado un ensayo clínico de fase III en EE.UU. después de que diversos estudios hubieran demostrado su eficacia en el alivio de síntomas de la enfermedad (Bara-Himenez et al., *Neurology* 2003 Aug 12;61(3):293-6 y Hauser et al., *Neurology* 2003 Aug 12;61(3):297-303). El SCH420814 (privadenant), que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II en EE.UU. y produce una mejoría de la función motora en modelos animales de enfermedad de Parkinson's (Neustadt et al., *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Mar 1;17(5):1376-1380) y también en pacientes humanos (Hunter J. C., *póster Boston 2006* - http://www.a2apd.org/Speaker_abstracts/Hunter.pdf). El documento US2006/0135526 describe pirazolo[1,5-a]pirimidinas antagonistas de receptor A_{2A}.

Tal como se ha descrito en lo que antecede, se han descubierto varios antagonistas del receptor A_{2A}, y actualmente se encuentran en ensayos preclínicos o clínicos. En este contexto, los autores de la presente invención han descubierto, de manera sorprendente, compuestos con elevada afinidad hacia los receptores A_{2A} de adenosina y que actúan como antagonistas de los receptores A_{2A} de adenosina.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general (I):



Fórmula (I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la Fórmula (I), las variables se definen como sigue:

R₁ y **R₂** están seleccionados, de manera independiente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o bien **R₁** y **R₂**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo o un anillo de heteroarilo.

En una realización preferida, **R₁** y **R₂** están seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo que tiene 5-11 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos o bien heterocicloalquilo que tiene 4-10 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos, o bien **R₁** y **R₂**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo de los cuales uno, dos o tres son heteroátomos.

En una realización más preferida, **R₁** y **R₂** están seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₆, arilo C₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo que tiene 5-8 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos, o bien **R₁** y **R₂**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos.

En una realización particularmente preferida, **R₁** y **R₂** están seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₆ ó cicloalquilo C₅₋₇, o bien **R₁** y **R₂**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo de los cuales uno es un heteroátomo.

En una realización aún más preferida, **R₁** y **R₂**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo con 5 a 10 átomos de anillo.

Son heteroátomos preferidos que pueden estar presentes en los grupos heteroarilo o heterocicloalquilo que pueden estar representados por **R₁** y/o **R₂** los átomos de N-, O- y S-, en particular átomos de N- y O-, más particularmente átomos de N.

Si **R₁** y/o **R₂** representan un grupo alquilo, el grupo alquilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de COOH, COO(alquilo inferior), CONH(alquilo inferior), CON(alquilo inferior)(alquilo inferior), CO(heterocicloalquilo), heterocicloalquilo, CF₃, OH, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH₂, NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Preferiblemente, el grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un sustituyente seleccionado de heterocicloalquilo, CF₃, O-(alquilo inferior), NH₂, NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Más preferiblemente, el grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un

sustituyente seleccionado de CF_3 , O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Son particularmente preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El grupo arilo que puede estar representado por $\mathbf{R}_1$ y/o $\mathbf{R}_2$ puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, COOH , COO (alquilo inferior), CONH(alquilo inferior), CON(alquilo inferior)(alquilo inferior), CO(heterocicloalquilo), OH, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior) o heterocicloalquilo. Preferiblemente, el grupo arilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior) ó N-(alquilo inferior)(alquilo inferior). Más preferiblemente, el grupo arilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior) ó N-(alquilo inferior)(alquilo inferior).

El grupo cicloalquilo que puede estar representado por $\mathbf{R}_1$ y/o $\mathbf{R}_2$ puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno, CF_3 , O-(alquilo inferior) u OH. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un grupo OH o un halógeno. Más preferiblemente, el grupo cicloalquilo está sin sustituir.

El grupo heterocicloalquilo que puede estar representado por $\mathbf{R}_1$ y/o $\mathbf{R}_2$ puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo inferior, O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) o halógeno. Por otra parte, al grupo heterocicloalquilo puede estar fusionado un anillo de arilo. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más grupos alquilo inferior. Más preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

El grupo heteroarilo que puede estar representado por $\mathbf{R}_1$ y/o $\mathbf{R}_2$ puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo inferior, O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) o halógeno. Preferiblemente, el grupo heteroarilo está sin sustituir.

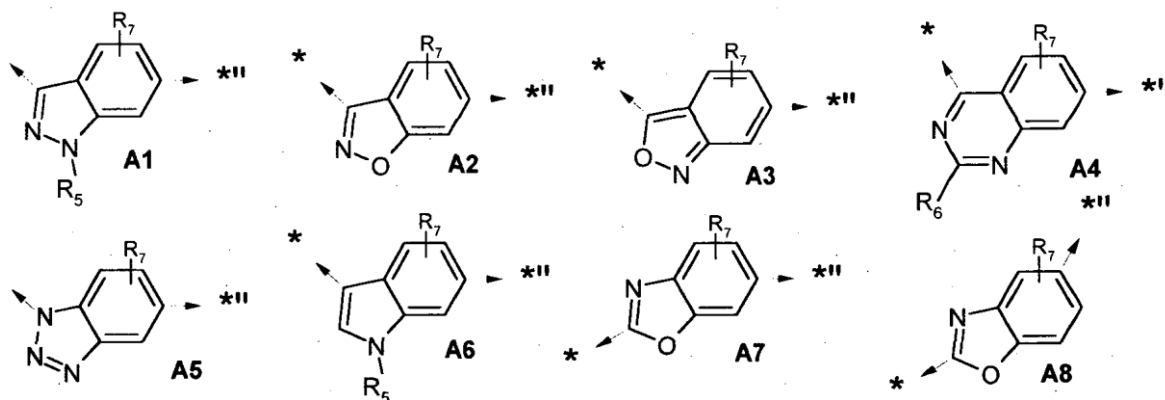
$\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$, $\mathbf{Y}_3$ e $\mathbf{Y}_4$ están seleccionados, de manera independiente, de CH, CR_3 ó N. Se prefiere que no más de dos de $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$, $\mathbf{Y}_3$ e $\mathbf{Y}_4$ sean N, y los otros estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_3 . Es más preferido que no más de uno de $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$, $\mathbf{Y}_3$ e $\mathbf{Y}_4$ sea N, y los otros estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_3 . Se prefiere particularmente que todos los $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$, $\mathbf{Y}_3$ e $\mathbf{Y}_4$ estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_3 . Por ejemplo, $\mathbf{Y}_1$ e $\mathbf{Y}_3$ pueden representar CR_3 e $\mathbf{Y}_2$ e $\mathbf{Y}_4$ pueden representar CH, o bien $\mathbf{Y}_2$ puede representar CR_3 e $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_3$ e $\mathbf{Y}_4$ representar CH, o bien $\mathbf{Y}_3$ puede representar CR_3 e $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$ e $\mathbf{Y}_4$ representar CH. En la realización más preferida, $\mathbf{Y}_3$ representa CR_3 e $\mathbf{Y}_1$, $\mathbf{Y}_2$ e $\mathbf{Y}_4$ representan CH.

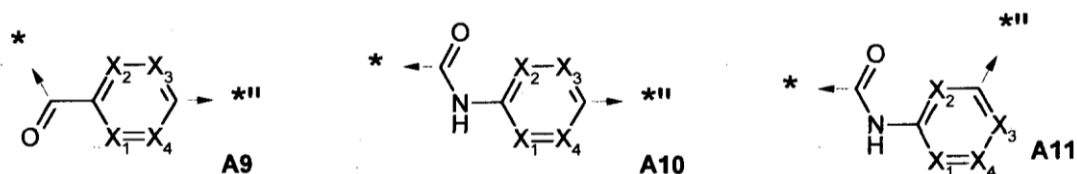
$\mathbf{R}_3$ está seleccionado de alquilo inferior, cicloalquilo, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), halógeno, CF_3 ó CN.

Preferiblemente, $\mathbf{R}_3$ está seleccionado de alquilo inferior, cicloalquilo, N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), halógeno, CF_3 ó CN. Más preferiblemente, $\mathbf{R}_3$ está seleccionado de flúor ó CN.

$\mathbf{R}_4$ está seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), halógeno, CF_3 ó CN. Preferiblemente, $\mathbf{R}_4$ está seleccionado de hidrógeno o alquilo inferior. Lo más preferiblemente, $\mathbf{R}_4$ es hidrógeno.

A representa un grupo seleccionado de:





en donde

- * es la posición unida al resto heterocíclico que comprende Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 en la Fórmula (I) y **' es la posición unida al grupo carbonilo de la Fórmula (I).

- 5 - R_5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, CO-alquilo, CO-arilo, CO-heterocicloalquilo, CO-cicloalquilo, CO-heteroarilo, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -heterocicloalquilo, SO_2 -cicloalquilo o bien SO_2 -heteroarilo; preferiblemente, R_5 está seleccionado de hidrógeno, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ o alquilo; más preferiblemente, R_5 es hidrógeno o metilo.

- 10 Si R_5 o parte de R_5 (por ejemplo, CO-alquilo) representa un grupo alquilo, el grupo alquilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de COOH, COO(alquilo inferior), CONH(alquilo inferior), CON(alquilo inferior)(alquilo inferior), CO(heterocicloalquilo), heterocicloalquilo, CF_3 , OH, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Preferiblemente, el grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un sustituyente seleccionado de heterocicloalquilo, CF_3 , O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Más preferiblemente, el grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un sustituyente seleccionado de CF_3 , O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno. Son particularmente preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

- El grupo arilo que puede estar representado por R_5 o parte de R_5 (por ejemplo, CO-arilo) puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, COOH, COO(alquilo inferior), CONH(alquilo inferior), CON(alquilo inferior)(alquilo inferior), CO(heterocicloalquilo), OH, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior) o heterocicloalquilo. Preferiblemente, el grupo arilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, O-(alquilo inferior), S-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior) ó N-(alquilo inferior)(alquilo inferior). Más preferiblemente, el grupo arilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo inferior, O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior) ó N-(alquilo inferior)(alquilo inferior).

- El grupo cicloalquilo que puede estar representado por R_5 o parte de R_5 (por ejemplo, CO-cicloalquilo) puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno, CF_3 , u OH. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con un grupo OH o un halógeno. Más preferiblemente, el grupo cicloalquilo está sin sustituir.

- El grupo heterocicloalquilo que puede estar representado por R_5 o parte de R_5 (por ejemplo, CO-heterocicloalquilo) puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo inferior, O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) o halógeno. Por otra parte, al grupo heterocicloalquilo puede estar fusionado un anillo de arilo. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más grupos alquilo inferior. Más preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

- El grupo heteroarilo que puede estar representado por R_5 o parte de R_5 (por ejemplo, CO-heteroarilo) puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo inferior, O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) o halógeno. Preferiblemente, el grupo heteroarilo está sin sustituir.

- R_6 está seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, OH, O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior) o heterocicloalquilo. Preferiblemente, R_6 está seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior, OH, O-(alquilo inferior), NH_2 , NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior) o heterocicloalquilo. Más preferentemente, R_6 está seleccionado de hidrógeno o alquilo inferior.

- 45 El grupo heterocicloalquilo que puede estar representado por R_6 puede estar sin sustituir o bien puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo inferior, O-(alquilo inferior) o bien (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior). Por otra parte, al grupo heterocicloalquilo puede estar fusionado un anillo de arilo. Preferentemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más grupos alquilo inferior. Más preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

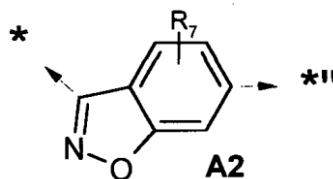
- 50 - X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan cada uno CH, CR_7 ó N. Se prefiere que no más de dos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 sean N, y los otros estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_7 . Es más preferido que no más de uno de X_1 , X_2 ,

X_3 y X_4 sea N, y los otros estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_7 . Se prefiere particularmente que todos los X_1 , X_2 , X_3 y X_4 estén seleccionados, de manera independiente, de CH ó CR_7 . En la realización más preferida, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos ellos CH.

Las fórmulas precedentes en las cuales R_7 está dibujado con una línea que cruza un enlace de un sistema de anillo indican que el sustituyente R_7 puede reemplazar a un átomo de hidrógeno de cualquier grupo CH del anillo respectivo. En general, el sustituyente R_7 está presente sólo una vez en el grupo de fórmula A.

- R_7 está seleccionado de alquilo inferior, O-(alquilo inferior), NH-(alquilo inferior), N-(alquilo inferior)(alquilo inferior), halógeno, NO_2 , NH_2 , NH-OH, OH, CN. Preferiblemente, R_7 está seleccionado de alquilo OH, inferior o halógeno.

Preferiblemente, A está seleccionado de los grupos A1 a A8; más preferiblemente, A está seleccionado de los grupos A1 a A4; aún más preferiblemente, A está seleccionado de los grupos A1 a A2; lo más preferiblemente, A es el grupo A2



En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), las variables se definen tal como se ha detallado en lo que antecede a condición de que cuando R_1 sea un grupo etilo, R_2 sea un grupo ciclohexilo, A sea un grupo A9 en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 sean CH, entonces:

- si Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 corresponden a CH, entonces R_4 no es isopropilo o hidrógeno;

- si Y_1 , Y_3 e Y_4 corresponden a CH e Y_2 es N, entonces R_4 no es hidrógeno;

- si Y_1 e Y_4 corresponden a CH, Y_2 es C-fenilo e Y_3 es N, entonces R_4 no es hidrógeno.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden como ingredientes activos los compuestos de Fórmula (I) tales como se ha definido en lo que antecede. Los compuestos de Fórmula (I) son eficaces antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina que pueden ser utilizados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos relacionados con la inactivación parcial o total de rutas de señalización de receptores A_{2A} de adenosina tales como trastornos del movimiento, dolor agudo y crónico, trastornos afectivos, trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, esquizofrenia y psicosis relacionadas, trastornos cognitivos, trastornos de la atención, lesión del sistema nervioso central, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia muscular, trastornos del sueño, trastornos oculares, trastornos cardiovasculares, fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso, y abuso de sustancias (alcohol, anfetaminas, cannabinoides, cocaína, nicotina y opiáceos).

Salvo que se indique otra cosa, el término "alquilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere preferiblemente a restos de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *t*-butilo. Más preferiblemente, "alquilo" es alquilo C_{1-6} ; incluso más preferiblemente, "alquilo" es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Salvo que se indique otra cosa, el término "alquilo inferior" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1-4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo o *t*-butilo.

Salvo que se indique otra cosa, el término "alqueno" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a restos de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con 2-10 átomos de carbono, preferiblemente 2-4 átomos de carbono (entre ellos vinilo y alilo), que comprenden al menos un enlace doble carbono-carbono.

Salvo que se indique otra cosa, el término "alquino" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a restos de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con 2-10 átomos de carbono, preferiblemente 2-4 átomos de carbono (entre ellos etinilo y propinilo), que comprenden al menos un enlace triple carbono-carbono.

Salvo que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a un anillo o anillos fusionados con 3-10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, bicicloheptilo o biciclooctilo. Estos cicloalquilos pueden contener enlaces insaturados. Preferiblemente, "cicloalquilo" es cicloalquilo C_{3-7} ; más preferiblemente, "cicloalquilo" es ciclopropilo, ciclohexilo, adamantilo, bicicloheptilo o biciclooctilo; más preferiblemente, "cicloalquilo" es ciclopropilo o ciclohexilo.

Salvo que se indique otra cosa, el término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a un anillo de hidrocarburo aromático o un sistema de anillos de hidrocarburo aromático fusionados con 6-10 átomos que contiene al menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos preferidos del término "arilo" son fenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, muy preferiblemente, "arilo" es fenilo.

- 5 Salvo que se indique otra cosa, el término "heteroarilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a un anillo aromático o anillos aromáticos fusionados con 5-11 átomos que contienen uno o más átomos de O, S ó N. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, 2,5-dimetilpirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo y tetrazolilo. Muy preferiblemente, "heteroarilo" es piridinilo.

- 10 Salvo que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferiblemente a un sistema de anillo con 4-10 átomos que contiene de uno a cuatro anillos y uno o más átomos de O, S ó N. Los ejemplos preferidos de heterocicloalquilos incluyen azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, imidazolinilo, pirrolidin-2-ona, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidin-2-ona, piperazinilo, azepanilo, azonanilo y azocanilo.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, fórmico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, perclórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, fosforoso, acético, láctico, propiónico, butírico, isobutírico, pamoico, maleico, glutámico, hidroximaleico, malónico, benzoico, succínico, glicólico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, salicílico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y ácidos hidroxinaftoicos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se puede referir también a sales con bases inorgánicas, por ejemplo bases de metales alcalinos, especialmente bases de sodio o de potasio o bases de metal alcalinotérreo, especialmente bases de calcio o de magnesio, o con bases orgánicas farmacéuticamente aceptables.

- 25 La expresión "antagonista de receptor A_{2A}" se refiere a un compuesto que bloquea total o parcialmente, de una forma competitiva o no competitiva, la activación por agonista de receptor o receptores A_{2A} de adenosina.

- Los antagonistas de receptor A_{2A} abarcan compuestos que inhiben el aumento de calcio (Ca²⁺) citosólico inducido por agonistas de A_{2A}, en células que expresan de manera estable (i) el receptor A_{2A} humano y (ii) una proteína G que activa la proteína-fosfolipasa C, por ejemplo, la proteína-fosfolipasa C-β (PLC-β), preferiblemente al menos una de las isoformas 1, 2, 3 ó 4 de PLC-β. Los antagonistas de receptor A_{2A} abarcan compuestos que inhiben el aumento de calcio (Ca²⁺) citosólico inducido por agonistas A_{2A}, en células que expresan (i) el receptor A_{2A} humano y (ii) una proteína G de la familia Gq, entre ellas la proteína G Gq15. Las células que expresan dicha proteína G incluyen células que han sido transfectadas con un ácido nucleico que comprende un casete de expresión que codifica dicha proteína G, por ejemplo la proteína Gq15. Por lo tanto, los antagonistas de receptor A_{2A} abarcan compuestos que inhiben el aumento de calcio citosólico inducido por el antagonista de receptor A_{2A} CGS21680, en células que expresan de manera estable el receptor A_{2A} humano y que han sido transfectadas por un plásmido que codifica Gq15, por ejemplo células de la línea celular HEK-293 (ATCC Ref. CRL-1573) que han sido transfectadas tanto (i) por un plásmido que codifica el receptor A_{2A} humano fusionado en su dominio terminal amino a GFP, como (ii) por un plásmido que codifica Gq15. La inhibición de un aumento del calcio citosólico por un antagonista de receptor A_{2A} se puede expresar como el valor de CI₅₀, utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo 142 del presente documento. Más precisamente, los antagonistas de receptor A_{2A} abarcan aquellos compuestos que exhiben, al menos en este sistema de ensayo, un valor de CI₅₀ inferior a 2,000 nM, lo que incluye valores de CI₅₀ inferiores a 1.500, 1.000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30 ó 20 nM.

- La expresión "tratamiento y/o profilaxis" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la mejora o la prevención de la afección que está siendo tratada o bien de uno o más de los síntomas biológicos de la afección que está siendo tratada o aliviada.

El término "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal, preferiblemente un ser humano.

- La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I) como moduladores del receptor A_{2A} que pueden ser útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos en los cuales pueda ser beneficiosa la inactivación parcial o total de receptor A_{2A}.

Si un compuesto de la invención es un antagonista A_{2A}, los compuestos de la invención se pueden emplear para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos que pueden incluir:

- trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson (EP), parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por toxinas (por ejemplo, MPTP, manganeso, monóxido de carbono) y enfermedad de Parkinson postraumática (también llamada síndrome de demencia pugilística), parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progresiva, distonía-parkinsonismo

sensible a dopa, espasticidad u otros trastornos de los ganglios basales que se traducen en movimiento o postura anormales; los compuestos de la invención también pueden ser eficaces en el tratamiento de Parkinson con fenómenos de vaivén u "on-off", Parkinson con congelación (final de deterioro por dosis) y Parkinson con discinesias prominentes;

- 5 - dolor agudo y crónico, por ejemplo dolor neuropático, dolor por cáncer, neuralgia del trigémino, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico, hiperalgesia primaria y secundaria, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, tabes dorsal, dolor de miembro fantasma, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central, dolor post-herpético y dolor por VIH;
- 10 - trastornos afectivos, que incluyen trastornos del estado de ánimo tales como el trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión, depresión maníaca, depresión atípica y enfermedad monodepresiva;
- 15 - trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, entre ellos degeneración corticobasal, enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, esclerosis diseminada), ataxia de Friedrich, enfermedad motoneuronal (esclerosis lateral amiotrófica, atrofia bulbar progresiva), atrofia sistémica múltiple, mielopatía, radiculopatía, neuropatía periférica (neuropatía diabética, tabes dorsal, neuropatía inducida por fármacos, deficiencia vitamínica), lupus sistémico eritematoso, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelar, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, espasticidad;
- 20 - esquizofrenia y psicosis relacionadas;
- 20 - trastornos cognitivos que incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia multi-infarto, demencia por SIDA, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia senil, deterioro de la memoria relacionado con la edad, deterioro cognitivo asociado con la demencia, el síndrome de Korsakoff, demencia del púgil;
- 25 - trastornos de la atención, tales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de déficit de atención, disfunción cerebral mínima, síndrome del niño con lesión cerebral, infancia con reacción hiperkinética, y síndrome del niño hiperactivo;
- 25 - lesión del sistema nervioso central, que incluye lesión cerebral traumática, neurocirugía (trauma quirúrgico), neuroprotección frente a lesiones cefálicas, presión intracraneal elevada, edema cerebral, hidrocefalia, lesión de la médula espinal;
- 30 - isquemia cerebral, que incluye ataque isquémico transitorio, ictus (ictus trombotico, ictus isquémico, ictus embólico, ictus hemorrágico, ictus lacunar) hemorragia subaracnoidea, vasoespismo cerebral, neuroprotección contra el ictus, asfixia perinatal, ahogamiento, paro cardíaco, hematoma subdural;
- 30 - isquemia miocárdica;
- 30 - isquemia muscular;
- 30 - trastornos del sueño tales como hipersomnia y narcolepsia;
- 30 - trastornos oculares tales como la lesión retiniana por isquemia-reperusión y la neuropatía diabética;
- 35 - trastornos cardiovasculares tales como claudicación e hipotensión;
- 35 - fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso, y sus complicaciones; y
- 35 - abuso de sustancias (alcohol, anfetaminas, cannabinoides, cocaína, nicotina y opiáceos).

Otro objeto de esta invención consiste en el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente memoria descriptiva y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como un medicamento.

- 40 Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo de enfermedades y trastornos que se ha especificado en lo que antecede.

- 45 Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionados del grupo que consiste en trastornos del movimiento, dolor agudo y crónico, trastornos afectivos, trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, esquizofrenia y psicosis relacionadas, trastornos cognitivos, trastornos de la atención, lesión del sistema nervioso central, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia muscular, trastornos del sueño, trastornos oculares, trastornos cardiovasculares, fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso, y abuso de sustancias.

50

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno está seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o el trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

La presente memoria descriptiva describe un método para tratar y/o prevenir un trastorno o una enfermedad en la cual podría ser beneficiosa la inactivación parcial o total de receptores A_{2A}, comprendiendo tal método la administración de una cantidad segura y eficaz de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula (I), a un paciente o sujeto que lo necesite.

La "una cantidad segura y eficaz" de un compuesto de la invención variará con el compuesto particular elegido; la vía de administración elegida; la afección que está siendo tratada, la gravedad de la afección que está siendo tratada; la edad, tamaño, peso y condición física del paciente que está siendo tratado; la duración del tratamiento y factores similares. Puede ser determinada de manera rutinaria por el médico experto. Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía particular de administración elegida, y varían de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por día de un compuesto de fórmula general (I) o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por cualquier vía de administración adecuada, entre ellas la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, parenteral, transdérmica o rectal; o bien por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral o transdérmica, y se realiza típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación a la piel, así como la administración intraocular, óptica, intravaginal e intranasal. En vista de la biodisponibilidad ventajosa de los compuestos de acuerdo con la invención a través de la vía oral, se prefiere la administración oral. Esto incluye la administración a través de la boca o la nariz.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados una vez o bien en dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención pueden ser determinados de manera rutinaria por el médico experto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables y un método para fabricar dicha una composición que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas empleadas en la presente invención comprenden un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos conocidos para los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma a granel o bien en formas de dosificación unitaria. Cuando se proporcionan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula general (I) o de la cantidad correspondiente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la invención puede ser empleada para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos del movimiento, dolor agudo y crónico, trastornos afectivos, trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, esquizofrenia y psicosis relacionadas, trastornos cognitivos, trastornos de la atención, lesión del sistema nervioso central, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia muscular, trastornos del sueño, trastornos oculares, trastornos cardiovasculares, fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso y abuso de sustancias.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables serán formulados típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación adaptadas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones y sobres.

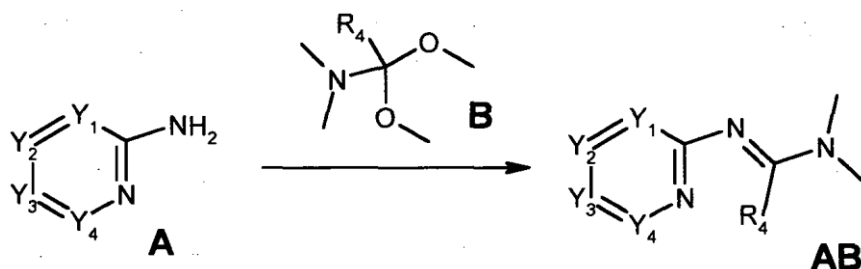
Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Incluyen aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes suspensionantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes reguladores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, emulsionantes y agentes amortiguadores. Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Los compuestos de la invención se pueden utilizar tal cual o en combinación con uno o más medicamentos adicionales útiles en el tratamiento de la enfermedad o enfermedades, o bien trastorno o trastornos, objetivo. En tal caso, los medicamentos se encuentran en una misma formulación o bien en formulaciones separadas para administración simultánea o secuencial.

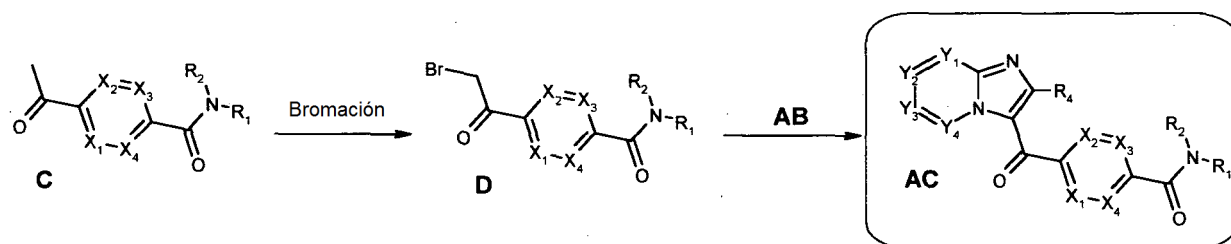
- 5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en donde el término "compuesto" se refiere a un intermedio de síntesis que puede ser ya conocido, y el término "ejemplo" se refiere a un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sintetizados de acuerdo con métodos descritos en los esquemas siguientes:

10 Esquema 1:

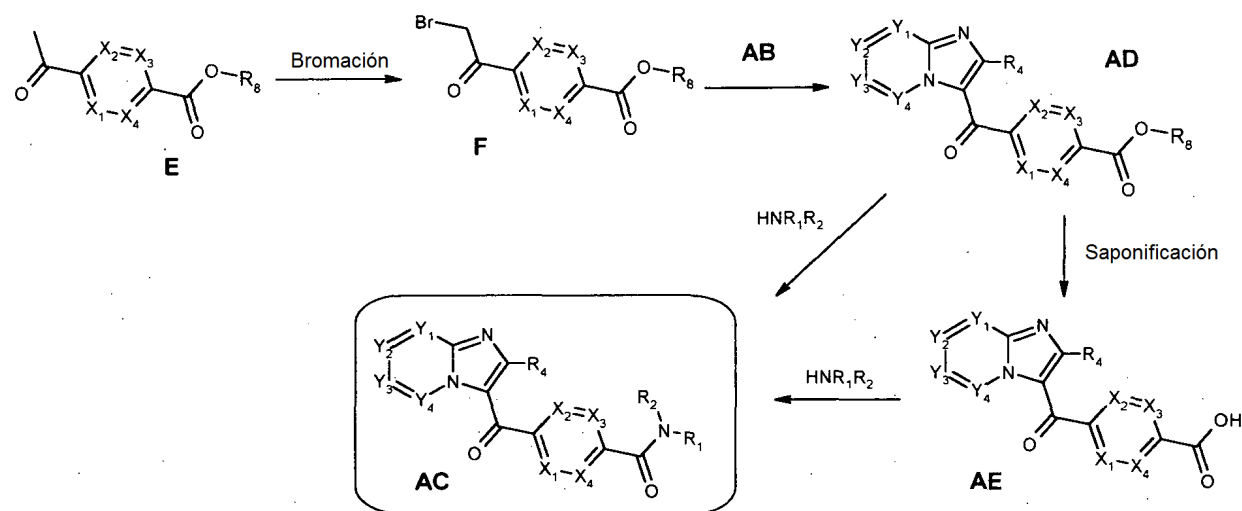


Esquema 2:



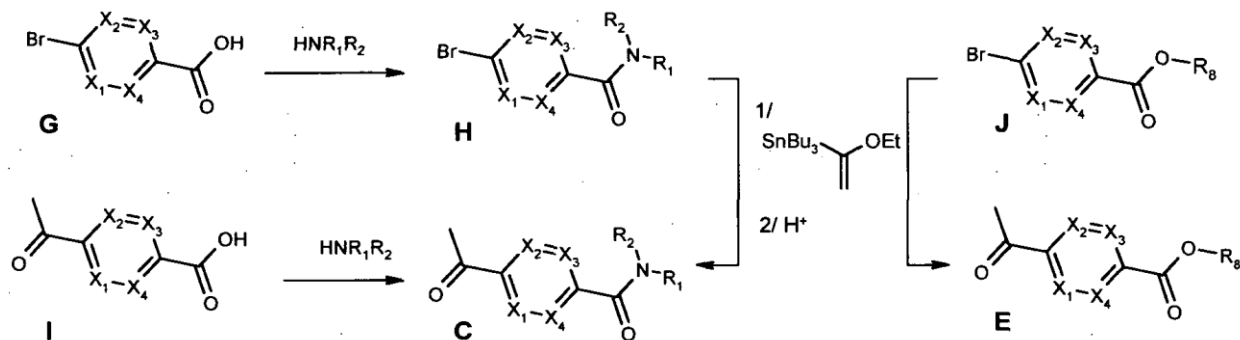
15

Esquema 3:

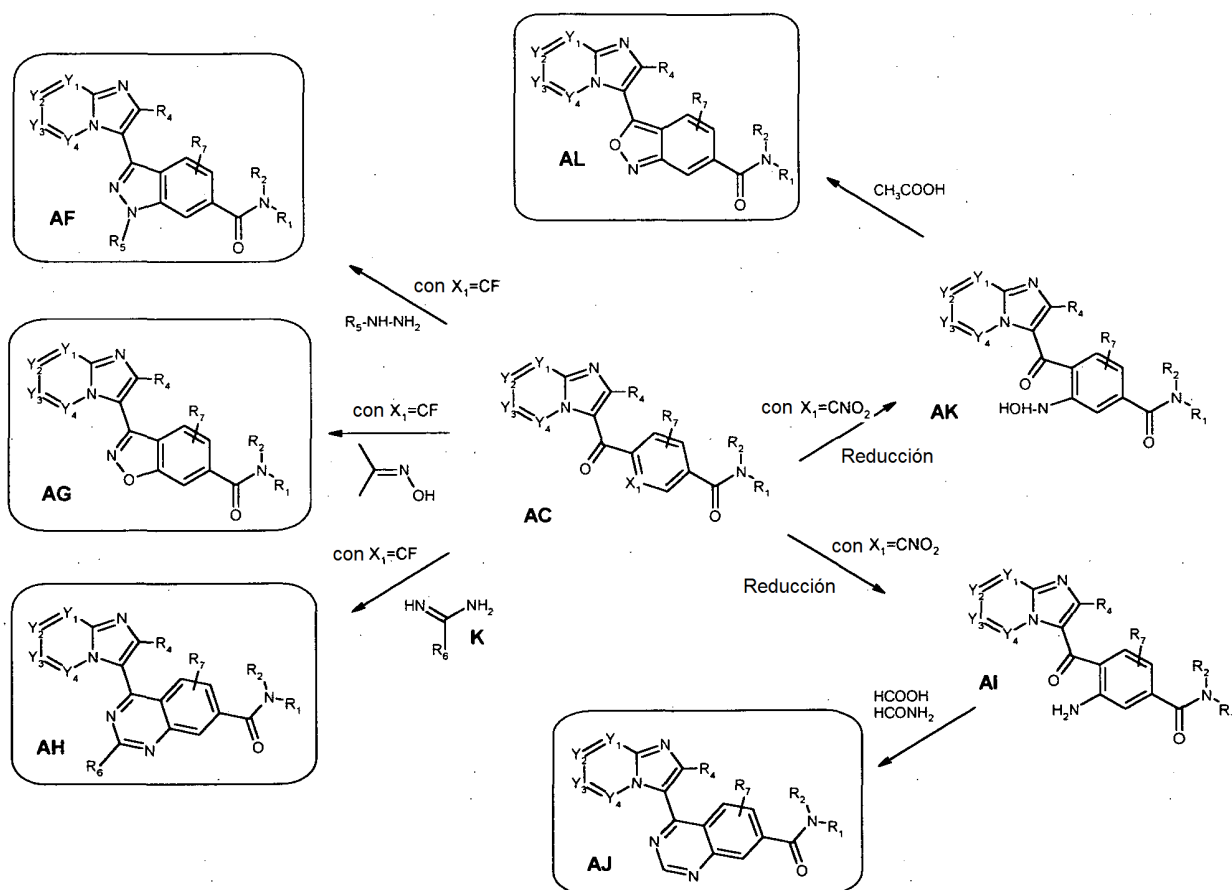


en donde R₈ es alquilo inferior o arilo.

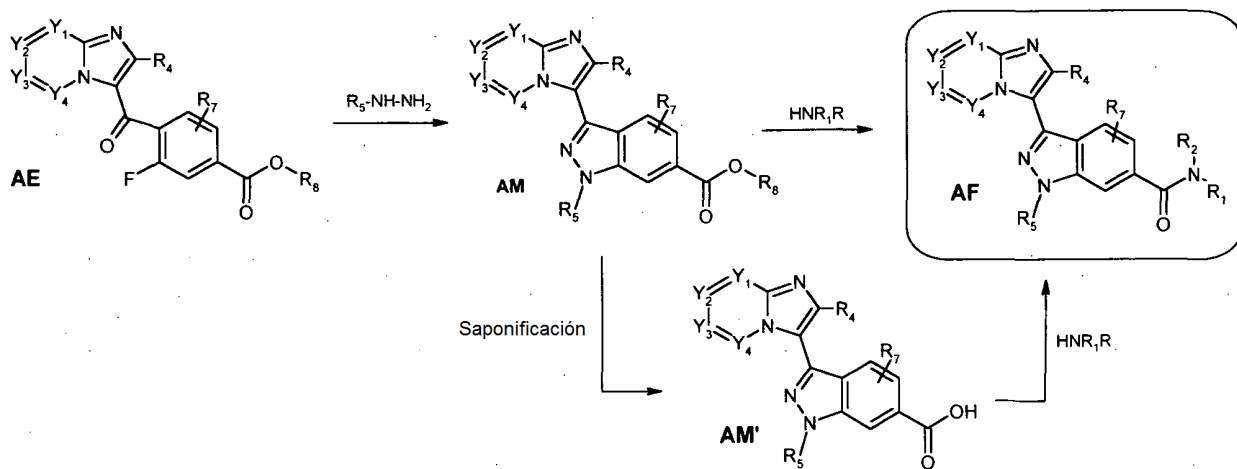
Esquema 4: Preparación de compuestos C y E



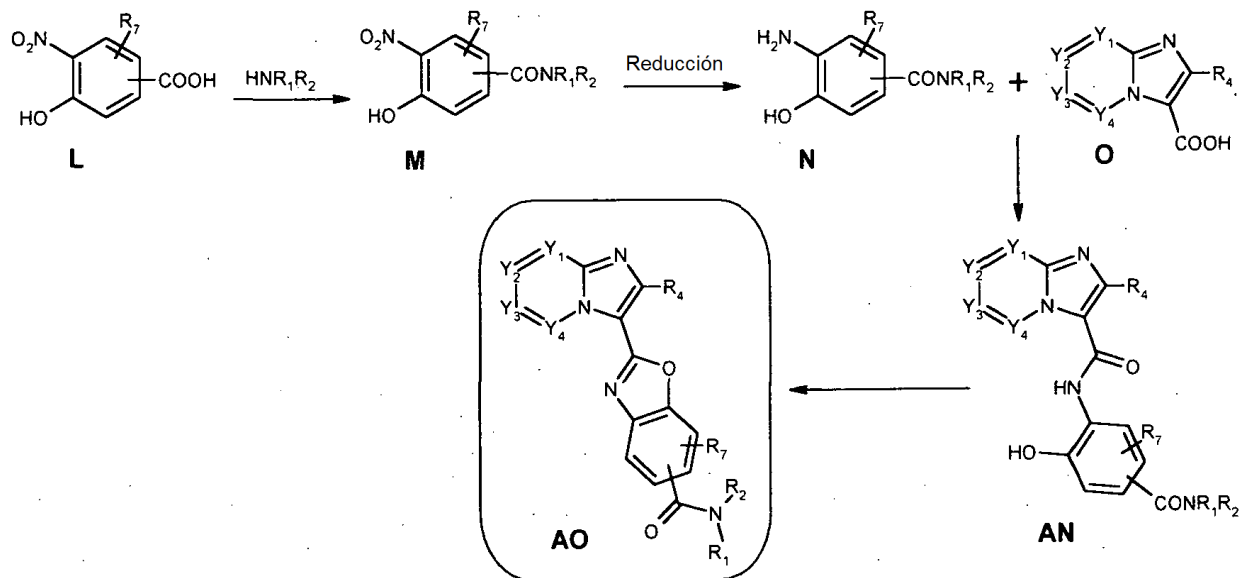
Esquema 5: Preparación de ejemplos AF, AG, AH, AJ y AL desde compuestos AC



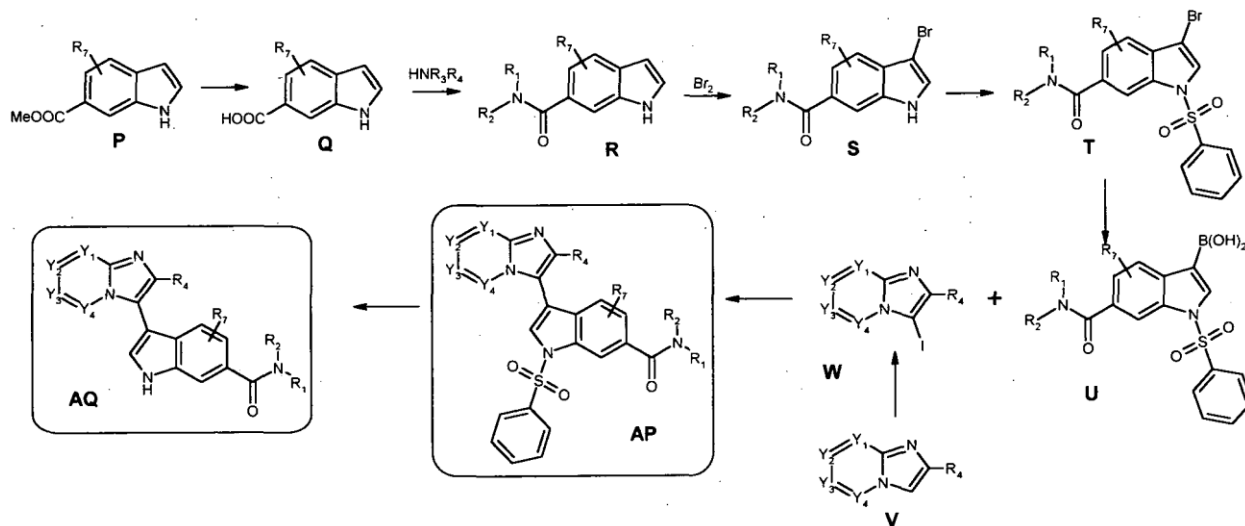
Esquema 6: Ruta alternativa para generar **AF**



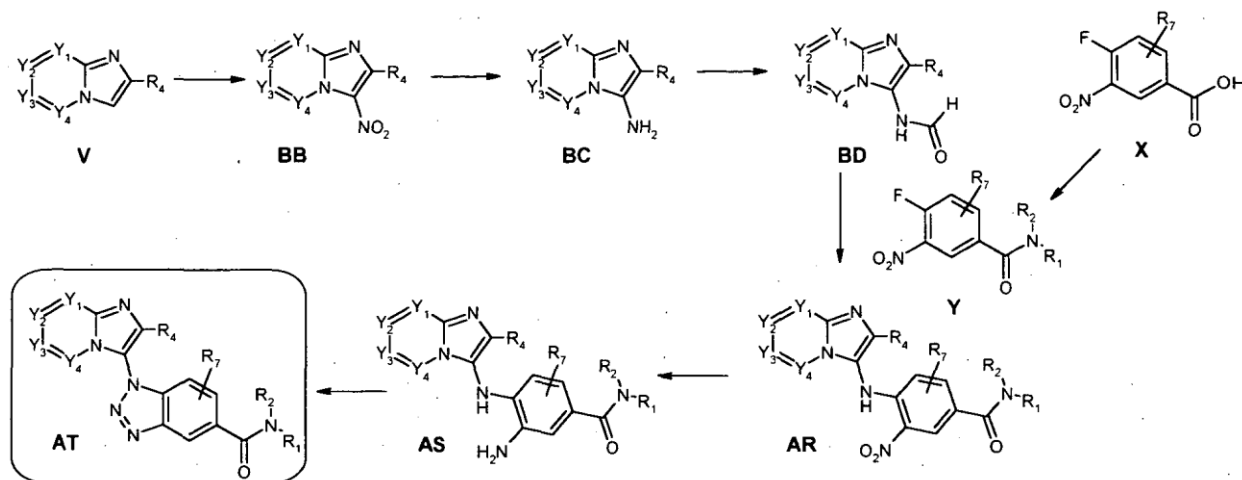
Esquema 7:



5 Esquema 8:



Esquema 9:

**Experimental:**

5 Condiciones generales

Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se utilizaron sin purificación adicional. Se utilizaron disolventes anhidros disponibles comercialmente para reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera inerte. El gel de sílice para cromatografía en columna fue gel de sílice SDS (60AAC 40-63 μm). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo utilizando placas pre-revestidas de gel de sílice F-254.

- 10 Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker® de 400 MHz. Los desplazamientos químicos de protón se enumeran con respecto al CDCl_3 (7,27 ppm) o al DMSO (2,50 ppm) residuales. Los patrones de desdoblamiento son denominados como s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br (ancho).

- 15 Los espectros EM por electropulverización se obtuvieron en un espectrómetro LCMS de plataforma de micromasa Waters®.

- 20 Todos los espectros de masas fueron experimentos de barrido completo (intervalo de masas 100 - 1.500 uma). Los espectros de masas se obtuvieron utilizando ionización por electropulverización. El sistema HPLC fue una plataforma Waters® con un gestor de muestras 2767, una bomba 2525, un detector de matriz de fotodiodos (190 - 400 nm). La columna utilizada fue una Xterra C₁₈ de 3,5 μm (4,6 x 50 mm) en el modo analítico y una Atlantis d_{C18} de 5 μm (19 x 50 mm) en el modo preparativo. La capa móvil consistió en ambos casos en un gradiente adecuado de A y B. A era agua con 0,05% de TFA y B era acetonitrilo con 0,05% de TFA. El caudal fue 1 mL por minuto en el modo analítico y 16,5 mL por minuto en el modo preparativo. Todos los LCMS se realizaron a temperatura ambiente.

Procedimiento general I: Formación de compuestos **AB** desde derivados **A** en presencia de amida-dimetilacetil **B** (Esquema 1).

- 25 Se calentó durante 7 minutos a 150°C, mediante irradiación de microondas, una mezcla de los amino-heterociclos **A** seleccionados (1,0 equiv.) y dimetilformamida-dimetilacetil. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción para proporcionar el producto sin purificación adicional.

Compuesto 1: *N,N*-Dimetil-*N'*-piridin-2-il-formamidina.

- 30 Se obtuvo Compuesto 1 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-piridina, en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento cuantitativo.
 $M/Z (M+H)^+ = 150$.

Compuesto 2: *N'*-(3-Bromo-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina.

- 35 Se obtuvo Compuesto 2 según el procedimiento general I partiendo de 3-bromo-2-aminopiridina, en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento cuantitativo.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}] + H)^+ = 228$.

Compuesto 3: *N'*-(4-Metil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina.

Se obtuvo Compuesto 3 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-4-picolina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 137$.

Compuesto 4: *N'-(4-Etil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

- 5 Se obtuvo Compuesto 4 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-4-etil-piridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 178$.

Compuesto 5: *N'-(4-Ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

- 10 Se obtuvo Compuesto 5 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-4-cianopiridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 175$.

Compuesto 6: *N'-(4-Cloro-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

Se obtuvo Compuesto 6 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-4-cloro-piridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

- 15 $M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 184$.

Compuesto 7: *N'-(5-Ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

Se obtuvo Compuesto 7 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-cianopiridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 175$.

- 20 Compuesto 8: *N'-(5-Fluoro-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

Se obtuvo Compuesto 8 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-fluoropiridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 168$.

Compuesto 9: *N'-(5-Cloro-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

- 25 Se obtuvo Compuesto 9 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-cloro-piridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 184$.

Compuesto 10: *N'-(5-Bromo-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

- 30 Se obtuvo Compuesto 10 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-bromopiridina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 228$.

Compuesto 11: *N,N-Dimetil-N'-(5-metil-piridin-2-il)-formamidina*.

Se obtuvo Compuesto 11 según el procedimiento general I partiendo de 6-amino-3-picolina, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

- 35 $M/Z (M+H)^+ = 164$.

Compuesto 12: *N'-(5-metoxi-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina*.

Se obtuvo Compuesto 12 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-metoxi-piridina, en forma de aceite de color pardo oscuro, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 180$.

- 40 Compuesto 13: *N,N-Dimetil-N'-piridin-2-il-acetamidina*.

Se obtuvo Compuesto 13 según el procedimiento general I con 2-amino-piridina en presencia de dimetilacetamida-dimetilacetil en lugar de dimetilformamida-dimetilacetil, en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 164$.

45

Compuesto 14: *N,N*-Dimetil-*N'*-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-formamidina.

Se obtuvo Compuesto 14 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-piridina-5-(trifluorometil)-piridina en forma de un sólido blanco, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 218$.

5 Compuesto 15: *N'*-(3,5-Dicloro-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina.

Se obtuvo Compuesto 15 según el procedimiento general I partiendo de 2-aminopiridina-3,5-dicloropiridina en forma de un sólido de color pardo pálido, con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M[^{35}Cl_2]+H)^+ = 218$.

Compuesto 16: *N,N*-Dimetil-*N'*-(5-etil-piridin-2-il)-formamidina.

10 Se obtuvo Compuesto 16 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-etil-piridina en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M+H)^+ = 178$.

Compuesto 17: *N,N*-Dimetil-*N'*-(5-ciclopropil-piridin-2-il)-formamidina.

15 Se obtuvo Compuesto 17 según el procedimiento general I partiendo de 2-amino-5-ciclopropil-piridina en forma de un aceite de color amarillo. El Compuesto 17 estaba contaminado (45%) con Compuesto 1. La formación de este producto se debe a la presencia de 2-amino-piridina en el lote de 2-amino-5-ciclopropil-piridina utilizado en esta reacción.

20 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,63-0,67 (m, 2H, CH_2); 0,92-0,96 (m, 2H, CH_2); 1,81-1,88 (m, 1H, CH); 3,08 (s, 3H, N- CH_3); 3,10 (s, 3H, N- CH_3); 6,86 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,21 (dd, J 2,6 Hz, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,08 (d, J 2,6 Hz, 1H, Ar); 8,36 (s, 1H, N=CH-N).

Compuesto 18: *N'*-(5-ciano-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-acetamidina.

Se obtuvo Compuesto 18 según el procedimiento general I con 2-amino-5-cianopiridina en presencia de dimetilacetamida-dimetilacetil en lugar de dimetilformamida-dimetilacetil, en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento cuantitativo.

25 $M/Z (M+H)^+ = 188$.

Procedimiento general II: Formación de compuestos **C** o **H** desde ácidos benzoicos **I** o **G** (Esquema 4).

Método A: copulación con DIC o EDCI/HOBt:

30 A una disolución del ácido benzoico **I** o **G** seleccionado (1,0 equiv.) en una mezcla de DMF y piridina (9:1), se añadieron DIC (1,5 equiv.) ó EDCI (1,5 equiv.), HOBt (1,5 equiv.) y la amina seleccionada (2,0 - 5,0 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente o bien se calentó a 60°C la mezcla resultante, durante 0,5 a 15 días. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción, se lavó dos veces con HCl 1M, dos veces con agua y una vez con salmuera. se secó sobre $MgSO_4$ la capa orgánica, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ("flash") para proporcionar el producto deseado.

35 Método B: copulación con $POCl_3$ /piridina:

40 A una disolución del ácido benzoico **I** o **G** seleccionado (1,2 equiv.) en piridina, bajo atmósfera de argón y enfriada a -20°C/0°C, se añadieron sucesivamente la amina seleccionada (5,0 equiv.) y oxiclورو de fósforo (1,5 equiv.). Después de 30-40 minutos a 0°C, se hidrolizó con HCl 1M la reacción y se extrajo con AcOEt. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó la benzamida esperada.

Método C: a través de la formación de cloruro de ácido:

45 A una suspensión del ácido benzoico **I** o **G** seleccionado (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 enfriada a 0°C, bajo corriente de argón, se añadieron sucesivamente, gota a gota, DMF (5%) y cloruro de oxalilo (1,3 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente la mezcla de reacción hasta que se obtuvo una disolución transparente, y a continuación se añadió la amina seleccionada (3,0 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla de reacción, y luego se hidrolizó con HCl 1M. Se separaron las capas, se lavó la orgánica con NaOH 1M, con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto.

Compuesto 19: 4-Acetil-*N*-ciclohexil-*N*-etil-benzamida.

50 Se obtuvo Compuesto 19 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-acetilbenzoico y ciclohexiletilamina (2,0 equiv.), y utilizando DIC como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 12 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 25% a 50% de AcOEt en

ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento del 90%.
 $M/Z (M+H)^+ = 274$.

Compuesto 20: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-etanona*.

- 5 Se obtuvo Compuesto 20 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-acetilbenzoico y hexametilenimina (2,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 24 horas a temperatura ambiente, seguidas de 12 horas a 60°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento del 70%.
 $M/Z (M+H)^+ = 246$.

- 10 Compuesto 21: *4-Bromo-N-ciclohexil-N-etil-3-metil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 21 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (60% de AcOEt en ciclohexano) y la trituración en pentano proporcionaron el producto con un rendimiento del 24%.

- 15 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 324$.

Compuesto 22: *4-Bromo-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-benzamida*.

- 20 Se obtuvo Compuesto 22 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. Se aisló el producto tras trituración en pentano, con un rendimiento del 18%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 340$.

Compuesto 23: *4-Bromo-3-cloro-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

- 25 Se obtuvo Compuesto 23 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. Se aisló el producto tras triturar en pentano, con un rendimiento del 44%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}]+H)^+ = 344$.

Compuesto 24: *4-Bromo-N-ciclohexil-N-etil-3-fluoro-benzamida*.

- 30 Se obtuvo Compuesto 24 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico y ciclohexiletilamina (2,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (20% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 60%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 328$.

Compuesto 25: *4-Bromo-N-ciclohexil-N-etil-3-nitro-benzamida*.

- 35 Se obtuvo Compuesto 25 según el procedimiento general II, método B, partiendo de ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico y ciclohexiletilamina. Se enfrió la reacción a -20°C durante 10 minutos, después se dejó llegar a 0°C, y se hidrolizó después de transcurridos 30 minutos a 0°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 20% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 91%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 355$.

Compuesto 26: *6-Bromo-N-ciclohexil-N-etil-nicotinamida*.

- 40 Se obtuvo Compuesto 26 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 6-bromonicotínico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI (4,5 equiv.) como agente copulante. Se detuvo la reacción al cabo de 12 días a temperatura ambiente y 12 horas a 80°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (20% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 14%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 311$.

- 45 Compuesto 27: *4-Bromo-2-cloro-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 27 según el procedimiento general II, método B, partiendo de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico y ciclohexiletilamina. La reacción se llevó a cabo a 0°C, y se hidrolizó después de transcurridos 40 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (20% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento cuantitativo.

- 50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): mezcla de 2 rotámeros:
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}]+H)^+ = 344$.

Compuesto 28: *Azepan-1-il-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metanona*.

Se obtuvo Compuesto 28 según el procedimiento general II, método C, partiendo de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico y hexametenilmina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 30% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 88%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 300$.

5 Compuesto 29: *Azepan-1-il-(4-bromo-3-nitro-fenil)-metanona*.

Se obtuvo Compuesto 29 según el procedimiento general II, método B, partiendo de ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico y hexametenilmina. Se enfrió la reacción a -20°C durante 15 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se hidrolizó después de transcurridos 10 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 30% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 80%.
 $M/Z (M[^{79}\text{Br}]+H)^+ = 327$.

Compuesto 30: *N-Ciclohexil-N-etil-3-hidroxi-4-nitro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 30 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 12 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 20% a 30% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 73%.
 $M/Z (M+H)^+ = 293$.

Compuesto 31: *N-Ciclohexil-N-etil-4-hidroxi-3-nitro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 31 según el procedimiento general II, método A, partiendo de ácido 4-hidroxi-3-nitrobenzoico y ciclohexiletilamina (5,0 equiv.), y utilizando EDCI como agente copulante. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 20% a 30% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo, con un rendimiento del 80%.
 $M/Z (M+H)^+ = 293$.

Compuesto 32: *Azepan-1-il-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-metanona*.

Se obtuvo Compuesto 32 según el procedimiento general II, método C, partiendo de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico y hexametenilmina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 0,5% a 1% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el producto con un rendimiento del 76%.
 $M/Z (M+H)^+ = 267$.

Procedimiento general III: Formación de compuestos **C** y **E** desde derivados **H** y **J** (Esquema 4).

Método A:

Se añadieron (1-etoxivinil)tributilestaño (1,1 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 equiv.) a una disolución del bromoderivado seleccionado **H** ó **J** (1,0 equiv.) en trifluorotolueno y bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla resultante a 150°C durante 15 minutos, mediante irradiación de microondas (potencia máxima limitada a 70 vatios). Se separó por filtración a través de Celite el catalizador, y se lavó con AcOEt. Se lavó con HCl 1M y con salmuera el filtrado, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. Se hidrolizó el residuo con una mezcla de THF/HCl 1M (1:1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto.

Método B:

Se barrió con argón durante 10 minutos una mezcla del 4-bromoderivado **H** ó **J** seleccionado (1,0 equiv.), (1-etoxivinil)tributilestaño (1,1 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 equiv.), yoduro de cobre(I) (0,2 equiv.) y fluoruro de cesio (2,0 equiv.), y después se añadió DMF. Se calentó a 80-100°C durante una noche la mezcla resultante, bajo corriente de argón. Se separó por filtración a través de Celite el catalizador, y se lavó con AcOEt. Se lavó con HCl 1M y con salmuera el filtrado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue hidrolizado con una mezcla de THF/HCl 1M (1:1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción, se lavó con HCl 1M y con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto.

Compuesto 33: *4-Acetil-N-ciclohexil-N-etil-3-metil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 33 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 21. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 75%.
 $M/Z (M+H)^+ = 288$.

Compuesto 34: *4-Acetil-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 34 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 22. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 52%.

$M/Z (M+H)^+ = 304$.

5 Compuesto 35: *4-Acetil-3-cloro-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 35 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 23. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 79%.

$M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 308$.

10 Compuesto 36: *4-Acetil-3-fluoro-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 36 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 24. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 35% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 57%.

$M/Z (M+H)^+ = 292$.

15 Compuesto 37: *4-Acetil-N-ciclohexil-N-etil-3-nitro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 37 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 25. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 62%.

$M/Z (M+H)^+ = 319$.

20 Compuesto 38: *6-Acetil-N-ciclohexil-N-etil-nicotinamida*.

Se obtuvo Compuesto 38 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 26. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 20% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 41%.

$M/Z (M+H)^+ = 275$.

25 Compuesto 39: *6-Acetil-N-ciclohexil-N-etil-nicotinamida*.

Se obtuvo Compuesto 39 según el procedimiento general III, método A, partiendo de Compuesto 27 y añadiendo LiCl (1,7 equiv.) a la mezcla de reacción. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (35% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 63%.

$M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 308$.

30 Compuesto 40: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-2-fluoro-fenil]-etanona*.

Se obtuvo Compuesto 40 según el procedimiento general III, método B, partiendo de Compuesto 28. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 70%.

$M/Z (M+H)^+ = 264$.

35 Compuesto 41: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-2-nitro-fenil]-etanona*.

Se obtuvo Compuesto 41 según el procedimiento general III, método B, partiendo de Compuesto 29. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 65%.

$M/Z (M+H)^+ = 291$.

40 Compuesto 42: *4-Bromo-3-fluorobenzoato de etilo*

A una suspensión de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (15,0 g) en EtOH (230 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,0 mL). Se calentó a 60°C la mezcla de reacción durante 66 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se trató el residuo con disolución de NaOH 1N (70 mL), y después se extrajo con AcOEt (500 mL). Se lavó con agua (250 mL) y con salmuera (250 mL) la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (17,0 g), con un rendimiento cuantitativo.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 247$.

45

Compuesto 43: *4-Acetil-3-fluorobenzoato de etilo*

Se obtuvo Compuesto 43 según el procedimiento general III, método B, partiendo de Compuesto 42. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (10% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 86%.

5 $M/Z (M+H)^+ = 211$.

Procedimiento general IV: Formación de compuestos **D** y **F** desde derivados **C** y **E** (Esquemas 2 y 3).

Método A: utilizando $CuBr_2$

10 A una suspensión a reflujo de bromuro de cobre(II) (2,0 equiv.) en $CHCl_3$, bajo corriente de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de 4-acetilderivado **C** ó **E** (1,0 equiv.) en AcOEt (relación final $CHCl_3:AcOEt$ 1,2:1). Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron por filtración a través de Celite los materiales inorgánicos, y se lavaron con AcOEt. Se concentró bajo presión reducida el filtrado, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

Método B: utilizando Br_2

15 A una disolución de 4-acetilderivado **C** ó **E** (1,0 equiv.) en cloroformo, bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriado a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de bromo (1,1 equiv.) en cloroformo. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

20 Compuesto 44: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 44 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 19. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (25% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido ceroso de color crema, con un rendimiento del 60%.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 352$.

25 Compuesto 45: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-2-bromo-etanona*.

Se obtuvo Compuesto 45 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 20. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (25% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido ceroso de color crema, con un rendimiento de 59%.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 324$.

30 Compuesto 46: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-3-metil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 46 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 33. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 52%.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 364$.

35 Compuesto 47: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 47 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 34. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 33%.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 382$.

40 Compuesto 48: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-3-cloro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 48 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 35. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 66%.

$M/Z (M[^{79}Br^{35}Cl]+H)^+ = 386$.

45 Compuesto 49: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-3-fluoro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 49 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 36. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 20% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 52%.

$M/Z (M[^{79}Br]+H)^+ = 370$.

50 Compuesto 50: *4-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-3-nitro-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 50 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 37. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 80%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 397$.

5 Compuesto 51: *6-(2-Bromo-acetil)-N-ciclohexil-N-etil-nicotinamida*.

Se obtuvo Compuesto 51 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 38. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 30%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 353$.

10 Compuesto 52: *4-(2-Bromo-acetil)-2-cloro-N-ciclohexil-N-etil-benzamida*.

Se obtuvo Compuesto 52 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 39. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (30% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 76%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}] + \text{H})^+ = 385$.

15 Compuesto 53: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-bromo-etanona*.

Se obtuvo Compuesto 53 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 40. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 70%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 342$.

20 Compuesto 54: *1-[4-(Azepano-1-carbonil)-2-nitro-fenil]-2-bromo-etanona*.

Se obtuvo Compuesto 54 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 41. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 60%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 369$.

25 Compuesto 55: *4-(2-Bromo-acetil)-3-fluorobenzoato de etilo*

Se obtuvo Compuesto 55 según el procedimiento general IV, método A, partiendo de Compuesto 43. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5% de AcOEt en ciclohexano), seguida de trituración en pentano, proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 50%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 289$

30 Compuesto 56: *Ester metílico de ácido 4-(2-bromo-acetil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 56 según el procedimiento general IV, método B, partiendo de 4-acetilbenzoato de metilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (10% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto con un rendimiento del 75%.

$M/Z (M[^{79}\text{Br}] + \text{H})^+ = 257$.

35 Procedimiento general V: Formación de Ejemplos **AC** y Compuestos **AD** por condensación de derivados **D** y **F** con compuestos **AB** (Esquemas 2 y 3).

Se calentó durante 5-10 minutos a 130-200°C, o bien mediante irradiación de microondas, o bien mediante calentamiento convencional, una mezcla de los compuestos **AB** (1,0 equiv.) y **D** ó **F** (1,0 equiv.) elegidos, en un disolvente apropiado. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción, y se lavó con HCl acuoso 1N, con agua, con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

40

Compuesto 57: *Ester metílico de ácido 4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 57 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 1 y 56 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. El producto fue aislado por precipitación en metanol en forma de un sólido blanco, con un rendimiento de 60%.

$M/Z (M + \text{H})^+ = 281$.

45

Compuesto 58: *Ester metílico de ácido 4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 58 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 56 en tolueno, mediante calentamiento a 80°C durante una noche. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 19%.

$M/Z (M + \text{H})^+ = 299$.

50

Compuesto 59: 4-[(6-Cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-3-fluorobenzoato de etilo.

Se obtuvo Compuesto 59 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 7 y 55 en DMF, mediante calentamiento a 80°C durante 60 minutos. Se indujo la cristalización mediante trituración del bruto con Et₂O, para proporcionar el producto, con un rendimiento del 72%, en forma de un sólido de color pardo.

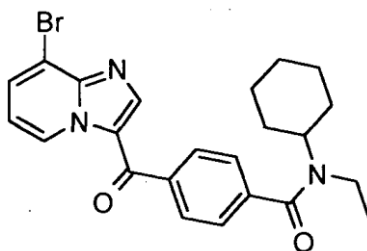
M/Z (M+H)⁺ = 338.

Compuesto 60: 4-[(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-3-fluorobenzoato de etilo.

Se obtuvo Compuesto 60 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 55 en DMF, mediante calentamiento a 80°C durante 60 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 90 a 50% de AcOEt en ciclohexano), seguida de trituración en Et₂O, proporcionó el producto, con un rendimiento del 38%, en forma de un sólido de color beige.

M/Z (M+H)⁺ = 331.

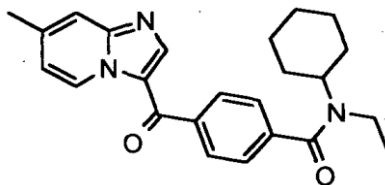
Ejemplo 1: 4-(8-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 1 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 2 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂), seguida de HPLC preparativa, proporcionó el producto como un sólido de color verde pálido, con un rendimiento del 17%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14-1,78 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,65 (s ancho, 1H, N-CH); 7,25 (t, J 7,1 Hz, 1H, Ar); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,95 (m, 2H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,30 (s, 1H, Ar); 9,63 (m, 1H, Ar). M/Z (M[⁷⁹Br]+H)⁺ = 454.

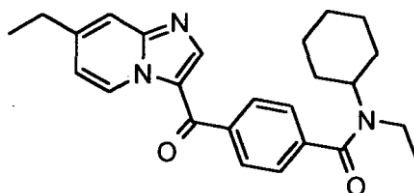
Ejemplo 2: N-Ciclohexil-N-etil-4-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 2 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 3 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 39%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 6,9 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,19 (dd, J 1,8 Hz, J 7,0 Hz, 1H, Ar); 7,50 (m, 2H, Ar); 7,66 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,19 (s, 1H, Ar); 9,53 (m, 1H, Ar). Señal de CH₃ bajo el pico de DMSO. M/Z (M+H)⁺ = 390.

Ejemplo 3: N-Ciclohexil-N-etil-4-(7-etil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida.

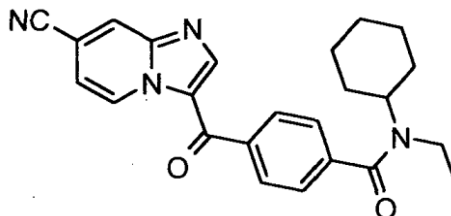


Se obtuvo Ejemplo 3 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 4 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 38%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,15 (m, 6H, 3*CH₂); 1,32 (t, J 7,5 Hz, 3H, CH₃); 1,57-1,77 (m, 7H, 2*CH₂ + CH₃); 2,83

(q, J 7,6 Hz, 2H, CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,26 (dd, J 1,7 Hz, J 7,1 Hz, 1H, Ar); 7,50 (m, 2H, Ar); 7,67 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,24 (s, 1H, Ar); 9,55 (d, J 1,1 Hz, 1H, Ar). Señal de N-CH₂ bajo el pico de agua. M/Z (M+H)⁺ = 404.

Ejemplo 4: 4-(7-Ciano-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.

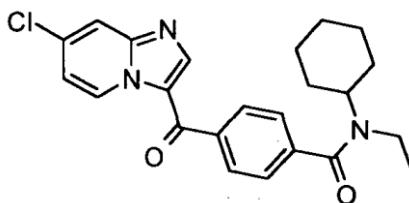


5

Se obtuvo Ejemplo 4 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 5 y 44 en acetonitrilo mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 27%.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 6,9 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,53 (m, 2H, Ar); 7,57 (dd, J 1,7 Hz, J 7,2 Hz, 1H, Ar); 7,97 (m, 2H, Ar); 8,44 (s, 1H, Ar); 8,53 (m, 1H, Ar); 9,68 (dd, J 1,0 Hz, J 7,1 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 401.

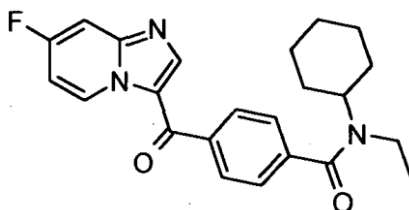
Ejemplo 5: 4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



15 Se obtuvo Ejemplo 5 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 6 y 44 en acetonitrilo mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 43%.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,39 (dd, J 2,2 Hz, J 7,3 Hz, 1H, Ar); 7,51 (m, 2H, Ar); 7,94 (m, 2H, Ar); 8,01 (dd, J 0,7 Hz, J 2,3 Hz, 1H, Ar); 8,28 (s, 1H, Ar); 9,61 (dd, J 0,7 Hz, J 7,3 Hz, 1H, Ar). M/Z (M[³⁵Cl]+H)⁺ = 410. P.fus.: 133-135°C.

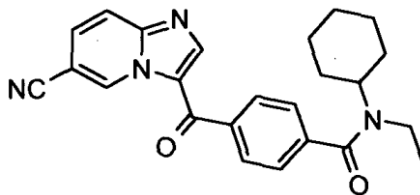
Ejemplo 6: 4-(7-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



25 A una disolución de Ejemplo 5 (50 mg, 1,0 equiv.) en DMA (1 mL) se añadieron fluoruro de potasio secado por pulverización (71 mg, 10 equiv.) y Kryptofix (138 mg, 3,0 equiv.). Se calentó dos veces mediante irradiación de microondas la mezcla resultante, durante 5 minutos a 180°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y se lavó con agua (3*10 mL), con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (26 mg, 50%).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 6,9 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,34 (m, 1H, Ar); 7,51 (m, 2H, Ar); 7,70 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 2H, Ar); 8,26 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 394.

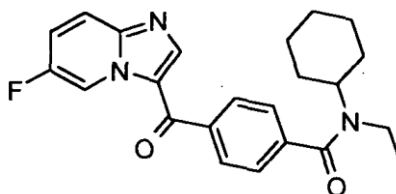
Ejemplo 7: 4-(6-Ciano-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 7 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 7 y 44 en acetonitrilo mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 25%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,53 (m, 2H, Ar); 7,91 (dd, J 1,7 Hz, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,96-8,03 (m, 3H, Ar); 8,43 (s, 1H, Ar); 10,05 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 401.

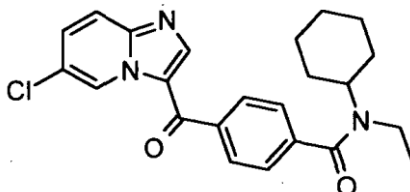
Ejemplo 8: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 8 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 (1,6 equiv.) y 44 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 150°C y 5 minutos a 200°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 16%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,99-1,67 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,32-3,40 (m, 3H, N-CH₂ + N-CH); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,85 (m, 1H, Ar); 7,95 (m, 2H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,39 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 394.

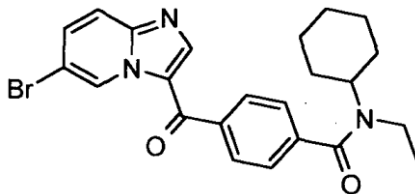
Ejemplo 9: 4-(6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 9 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 9 y 44 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo, con un rendimiento del 37%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,78 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,75 (m, 1H, Ar); 7,90-7,96 (m, 3H, Ar); 8,31 (s, 1H, Ar); 9,70 (m, 1H, Ar). M/Z (M[³⁵Cl]+H)⁺ = 410

Ejemplo 10: 4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-ciclohexil-N-etil-benzamida.

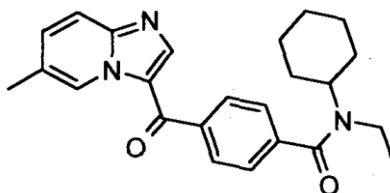


Se obtuvo Ejemplo 10 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 10 y 44 en trifluorotolueno mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 15%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,99-1,69 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,19-3,40 (m, 3H, N-CH₂ + N-CH); 7,52 (m, 2H, Ar);

7,86-7,95 (m, 4H, Ar); 8,36 (s, 1H, Ar); 9,78 (m, 1H, Ar). M/Z ($[^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$) = 454. P.fus: 96-101°C.

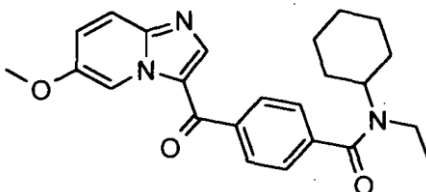
Ejemplo 11: *N*-Ciclohexil-*N*-etil-4-(6-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 11 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 11 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 42%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,10-1,77 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_3$); 2,46 (d, J 0,99 Hz, 3H, CH_3); 3,36 (m, 2H, N-CH_2); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,50 (m, 2H, Ar); 7,57 (dd, J 1,8 Hz, J 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,78 (d, J 9,1 Hz, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,19 (s, 1H, Ar); 9,50 (m, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 390.

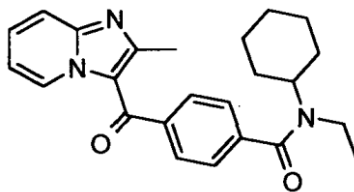
Ejemplo 12: *N*-Ciclohexil-*N*-etil-4-(6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 12 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 12 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH_2Cl_2) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 11%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,77 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_2$); 3,36 (m, 2H, N-CH_2); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 3,94 (s, 3H, O-CH_3); 7,52 (m, 3H, Ar); 7,81 (d, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,21 (s, 1H, Ar); 9,36 (m, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 406.

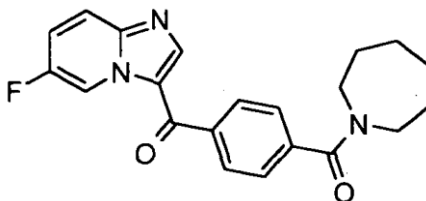
Ejemplo 13: *N*-Ciclohexil-*N*-etil-4-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 13 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 13 y 44 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH_2Cl_2) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 59%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,10-1,79 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_2$); 2,10 (s, 3H, CH_3); 3,36 (q, J 7,2 Hz, 2H, N-CH_2); 3,60 (s ancho, 1H, N-CH); 7,27 (m, 1H, Ar); 7,49 (m, 2H, Ar); 7,65-7,76 (m, 4H, Ar); 9,40 (m, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 390.

Ejemplo 14: [4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-(6-fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-metanona.

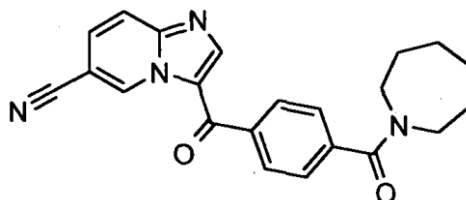


Se obtuvo Ejemplo 14 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 45 en DMF y calentando a 80°C durante 60 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2)

proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo, con un rendimiento del 32%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,15-1,76 (m, 8H, 4^*CH_2); 3,34 (m, 2H, N- CH_2); 3,60 (t, J 5,9 Hz, 2H, N- CH_2); 7,55 (m, 2H, Ar); 7,84 (m, 1H, Ar); 7,94 (m, 2H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,38 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 366. P.fus.: 165-169°C.

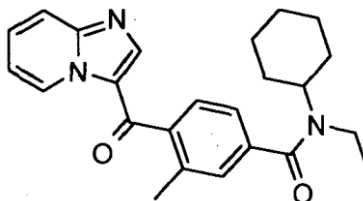
5 Ejemplo 15: 3-[4-(Azepano-1-carbonil)-benzoil]-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo.



Se obtuvo Ejemplo 15 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 7 y 45 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2% a 4% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 20%. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,62-1,70 (m, 8H, 4^*CH_2); 3,51 (s ancho, 4H, 2^*N-CH_2); 7,57 (m, 2H, Ar); 7,97 (m, 4H, Ar); 8,43 (s, 1H, Ar); 10,05 (s, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 373.

10

Ejemplo 16: N-Ciclohexil-N-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-3-metil-benzamida.

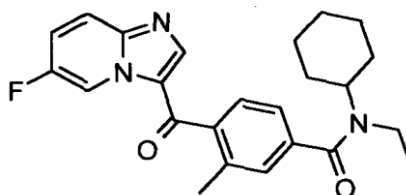


Se obtuvo Ejemplo 16 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 1 y 46 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento del 46%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,71 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_3$); 2,37 (s, 3H, CH_3); 3,36 (q, J 6,3 Hz, 2H, N- CH_2); 3,69 (s ancho, 1H, N-CH); 7,24-7,32 (m, 2H, Ar); 7,37 (t, J 6,8 Hz, 1H, Ar); 7,56 (d, J 6,9 Hz, 1H, Ar); 7,73 (t, J 7,9 Hz, 1H, Ar); 7,87 (m, 2H, Ar); 9,69 (dd, J 0,9 Hz, J 6,9 Hz, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 390.

15

20 Ejemplo 17: N-Ciclohexil-N-etil-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-3-metil-benzamida.

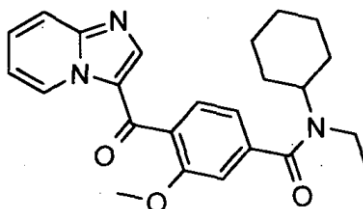


Se obtuvo Ejemplo 17 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 46 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento del 37%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,76 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_3$); 2,37 (s, 3H, CH_3); 3,35 (m ancho, 2H, N- CH_2); 3,69 (s ancho, 1H, N-CH); 7,19-7,33 (m, 2H, Ar); 7,57 (m, 1H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 2H, Ar); 9,68 (m, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 408.

25

Ejemplo 18: N-Ciclohexil-N-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-3-metoxi-benzamida.



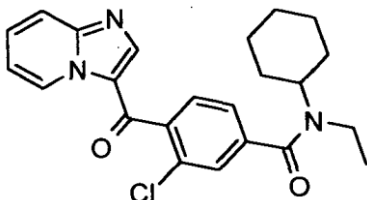
Se obtuvo Ejemplo 18 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 1 y 47 en trifluorotolueno,

30

mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado, con un rendimiento del 20%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,99-1,32 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,23 (s ancho, 1H, N-CH); 3,39 (s ancho, 2H, N-CH₃); 3,78 (s, 3H, O-CH₃); 7,01 (dd, J 1,2 Hz, J 7,5 Hz, 1H, Ar); 7,11 (d, J 1,2 Hz, 1H, Ar); 7,42 (m, 1H, Ar); 7,49 (d, J 7,5 Hz, 1H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,92 (d, J 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,05 (s, 1H, Ar); 9,68 (d, J 6,8 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 406.

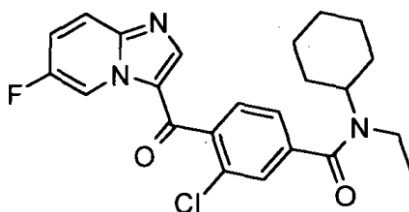
Ejemplo 19: *N-Ciclohexil-N-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-3-cloro-benzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 19 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 1 y 48 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color verde, con un rendimiento del 33%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,82 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,44 (dd, J 1,6 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,53 (dd, J 0,3 Hz, J 1,6 Hz, 1H, Ar); 7,69 (dd, J 0,3 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,76 (m, 1H, Ar); 7,89 (m, 1H, Ar); 7,94 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M³⁵Cl+H)⁺ = 410.

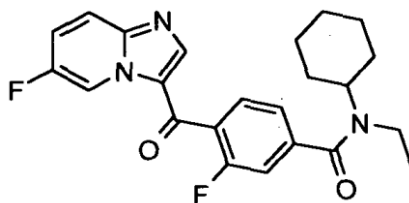
Ejemplo 20: *3-Cloro-N-ciclohexil-N-etil-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 20 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 48 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema (rendimiento <5%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,11-1,83 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,45 (dd, J 1,5 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,54 (dd, J 0,4 Hz, J 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,69 (dd, J 0,4 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,82 (m, 1H, Ar); 7,95-8,00 (m, 2H, Ar); 9,64 (m, 1H, Ar). M/Z (M³⁵Cl+H)⁺ = 428.

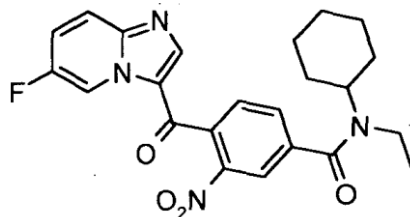
Ejemplo 21: *N-Ciclohexil-N-etil-3-fluoro-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 21 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 49 en acetonitrilo, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color verde, con un rendimiento del 22%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14-1,79 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,37 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,66 (s ancho, 1H, N-CH); 7,33 (m, 2H, Ar); 7,73-7,83 (m, 2H, Ar); 7,96 (m, 1H, Ar); 8,16 (s ancho, 1H, Ar); 9,64 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 412.

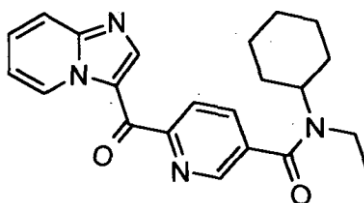
Ejemplo 22: *N-Ciclohexil-N-etil-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-3-nitro-benzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 22 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 50 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto con un rendimiento del 41%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13-1,83 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,39 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,67 (s ancho, 1H, N-CH); 7,82 (m, 1H, Ar); 7,87 (d, J 1,0 Hz, 2H, Ar); 7,97 (m, 1H, Ar); 8,09 (s, 1H, Ar); 8,13 (t, J 1,0 Hz, 1H, Ar); 9,58 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 439.

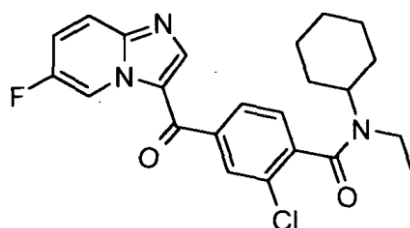
Ejemplo 23: *N-Ciclohexil-N-etil-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-nicotinamida*.



Se obtuvo Ejemplo 23 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 1 y 51 en trifluorotolueno, mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido negro con un rendimiento del 8%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,12-1,83 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,39 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,65 (s ancho, 1H, N-CH); 7,37 (m, 1H, Ar); 7,73 (m, 1H, Ar); 7,90 (m, 1H, Ar); 8,02 (dd, J 2,1 Hz, J 8,0 Hz, 1H, Ar); 8,17 (dd, J 0,8 Hz, J 8,0 Hz, 1H, Ar); 8,76 (dd, J 0,8 Hz, J 2,1 Hz, 1H, Ar); 9,12 (s, 1H, Ar); 9,81 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 377.

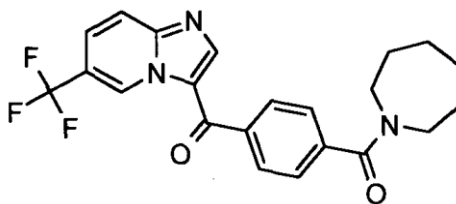
Ejemplo 24: *2-Cloro-N-ciclohexil-N-etil-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 24 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 52 en DMF mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 200°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (100% de AcOEt) seguida de trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 14%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,89-1,85 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,09 (m, 1H, N-CH); 3,51 (m, 1H, N-CH); 7,56 (m, 1H, Ar); 7,82-7,95 (m, 3H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,41 (s, 1H, Ar); 9,63 (m, 1H, Ar). Señal de N-CH bajo el pico de agua. M/Z (M³⁵Cl+H)⁺ = 428. P.fus.: 163-168 ° C.

Ejemplo 25: *[4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-(6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona*.

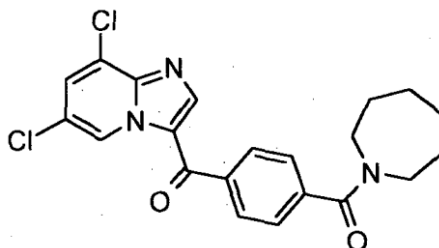


Se obtuvo Ejemplo 25 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 14 y 45 en DMA mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de

MeOH en CH₂Cl₂) seguida por trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 20%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,50-1,64 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,72-1,79 (m ancho, 2H, CH₂); 3,35 (m, 2H, N-CH₂); 3,60 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 7,57 (m, 2H, Ar); 7,95-7,99 (m, 3H, Ar); 8,12 (m, 1H, Ar); 8,49 (s, 1H, Ar); 9,99 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 416.

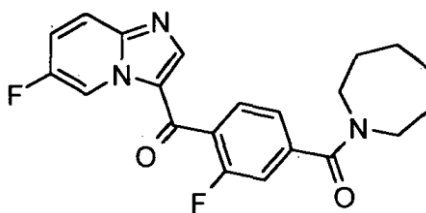
Ejemplo 26: [4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-(6,8-dicloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 26 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 15 y 45 en trifluorotolueno mediante irradiación de microondas durante 15 minutos a 180°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (20% a 80% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 12%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,56-1,60 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,73-1,78 (m ancho, 2H, CH₂); 3,60 (m, 2H, N-CH₂); 7,57 (m, 2H, Ar); 7,94 (m, 2H, Ar); 8,18 (d, J 1,8 Hz, 1H, Ar); 8,41 (s, 1H, Ar); 9,63 (d, J 1,8 Hz, 1H, Ar). Señal de N-CH₂ bajo el pico de agua. M/Z (M[³⁵Cl₂]+H)⁺ = 416.

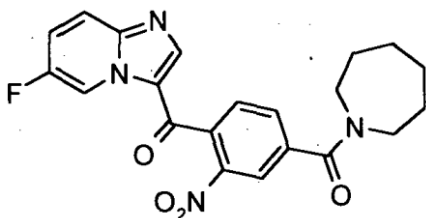
Ejemplo 27: [4-(Azepano-1-carbonil)-2-fluoro-fenil]-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 27 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 53 en DMF y calentando de manera convencional a 40°C durante 12 horas. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida por trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido de color verde, con un rendimiento del 31%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,61-1,72 (m, 6H, 3*CH₂); 1,86-1,92 (m, 2H, CH₂); 3,42 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 3,72 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,27 (m, 1H, Ar); 7,33 (m, 1H, Ar); 7,53 (m, 1H, Ar); 7,67 (m, 1H, Ar); 7,82 (m, 1H, Ar); 8,14 (d, J 2,1 Hz, 1H, Ar); 9,78 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 384.

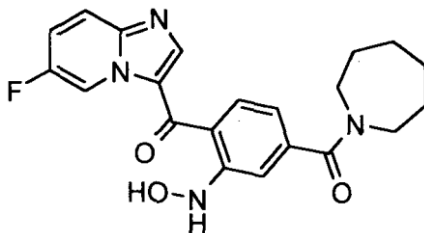
Ejemplo 28: [4-(Azepano-1-carbonil)-2-nitro-fenil]-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 28 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 8 y 54 en DMF mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 110°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto con un rendimiento del 50%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,58-1,75 (m, 6H, 3*CH₂); 1,87-1,94 (m, 2H, CH₂); 3,44 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 3,75 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 7,55 (m, 1H, Ar); 7,67 (m, 1H, Ar); 7,82-7,88 (m, 3H, Ar); 8,00 (s, 1H, Ar); 8,25 (d, J 1,4 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 411.

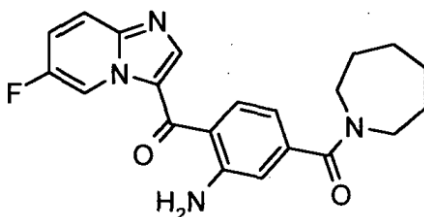
Ejemplo 29: [4-(Azepano-1-carbonil)-2-hidroxiamino-fenil]-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona.



A una disolución de Ejemplo 28 (150 mg, 1,0 equiv.) en DMF (1,5 mL), se añadió Pd/C al 10% en peso (15 mg). Se purgó con hidrógeno la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se separó el catalizador por filtración sobre Celite, y se lavó con AcOEt (3 mL): se lavó el filtrado con agua (3*3 mL), con salmuera (3 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 70%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,70-1,76 (m, 2H, CH₂); 3,57 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 6,83 (dd, J 1,6 Hz, J 7,9 Hz, 1H, Ar); 7,17 (d, J 1,6 Hz, 1H, Ar); 7,67 (d, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,81 (m, 1H, Ar); 7,97 (m, 1H, Ar); 8,17 (s, 1H, Ar); 8,95 (d, J 1,4 Hz, 1H, NH); 9,55 (m, 1H, Ar). Señal de N-CH₂ bajo el pico de agua. M/Z (M+H)⁺ = 397.

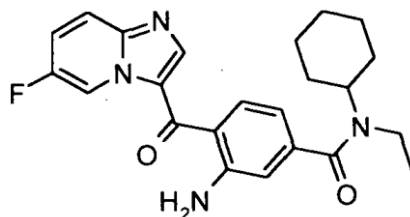
Ejemplo 30: [2-Amino-4-(azepano-1-carbonil)-fenil]-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona.



A una disolución de Ejemplo 28 (320 mg, 1,0 equiv.) en EtOH (4 mL) se añadió cloruro de estaño(II) (740 mg, 5,0 equiv.). Se calentó mediante irradiación de microondas la mezcla de reacción a 130°C durante 5 minutos. Se diluyó en AcOEt (10 mL) la mezcla de reacción, y se lavó con NaOH al 30% (10 mL), con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto con un rendimiento del 40%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,64 (m, 6H, 3*CH₂); 1,68-1,76 (m, 2H, CH₂); 3,35 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 3,55 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 6,55 (dd, J 1,6 Hz, J 8,0 Hz, 1H, Ar); 6,64 (s ancho, 2H, NH₂); 6,78 (d, J 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,95 (m, 1H, Ar); 8,20 (s, 1H, Ar); 9,51 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 381. P.fus.: 141-152°C.

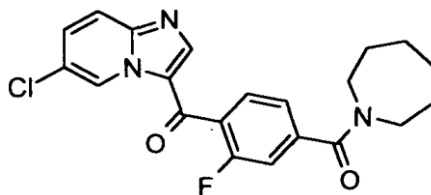
Ejemplo 31: 3-Amino-N-ciclohexil-N-etil-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida.



A una disolución de Ejemplo 22 (440 mg, 1,0 equiv.) en DMF (4 mL) se añadió PtO₂ (165 mg, 0,7 equiv.). Se purgó con hidrógeno la mezcla y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el catalizador por filtración sobre Celite y se lavó con DMF. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido (48 mg, 12%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,10-1,80 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,34 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,69 (s ancho, 1H, N-CH); 6,56 (dd, J 1,5 Hz, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 6,80 (d, J 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,70 (m, 2H, Ar); 7,89 (dd, J 5,1 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 8,15 (s, 1H, Ar); 9,51 (dd, J 2,6 Hz, J 5,1 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 409.

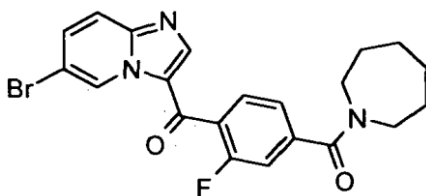
Ejemplo 32: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 32 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 9 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto en forma de un residuo verde, con un rendimiento del 44%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,57-1,70 (m, 6H, 3*CH₂); 1,88 (m, 2H, CH₂); 3,43 (m, 2H, N-CH₂); 3,75 (m, 2H, N-CH₂); 7,27 (m, 1H, Ar); 7,33 (dd, J 1,4 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,59 (dd, J 2,0 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,66 (m, 1H, Ar); 7,80 (d, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,13 (s, 1H, Ar); 9,98 (d, J 1,8 Hz, 1H, Ar). M/Z (M[³⁵Cl]+H)⁺ = 400.

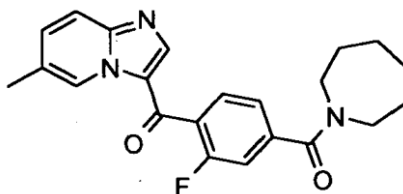
Ejemplo 33: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 33 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 10 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 100°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto en forma de una goma de color verde, con un rendimiento del 56%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,62-1,73 (m, 6H, 3*CH₂); 1,96-1,91 (m, 2H, CH₂); 3,43 (m, 2H, N-CH₂); 3,73 (m, 2H, N-CH₂); 7,27 (d, J 1,3 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,33 (d, J 1,5 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,65 (m, 1H, Ar); 7,69 (m, 1H, Ar); 7,74 (d, J 0,7 Hz, J 9,4 Hz, 1H, Ar); 8,10 (d, J 2,1 Hz, 1H, Ar); 9,97 (m, 1H, Ar). M/Z (M[⁷⁹Br]+H)⁺ = 444.

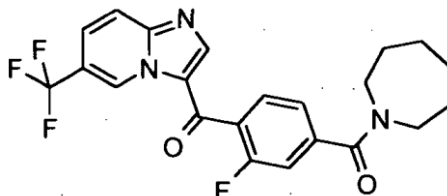
Ejemplo 34: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 34 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 11 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto como un residuo de color pardo, con un rendimiento del 39%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60-1,70 (m, 6H, 3*CH₂); 1,87 (m, 2H, CH₂); 2,50 (s, 3H, CH₃); 3,43 (m, 2H, N-CH₂); 3,72 (t, J 5,9 Hz, 1H, N-CH₂); 7,26 (dd, J 1,3 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,31 (dd, J 1,3 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,47 (dd, J 1,6 Hz, J 9,1 Hz, 1H, Ar); 7,65 (t, J 7,3 Hz, 1H, Ar); 7,76 (d, J 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,06 (s, 1H, Ar); 9,61 (s, 1H). M/Z (M+H)⁺ = 380.

Ejemplo 35: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil][6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanona.

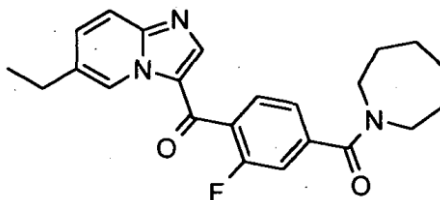


Se obtuvo Ejemplo 35 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 14 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto en forma de un residuo de color pardo con un rendimiento del 60%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60-1,70 (m, 6H, 3*CH₂); 1,90 (m, 2H, CH₂); 3,44 (m, 2H, N-CH₂); 3,73 (m, 2H, N-CH₂); 7,27 (m, 1H, Ar); 7,35 (dd, J 1,4 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,66 (m, 1H, Ar); 7,76 (dd, J 1,9 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,96 (d,

J 9,4 Hz, 1H, Ar); 8,23 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 10,17 (m, 1H, Ar). M/Z ($M+H$)⁺ = 434.

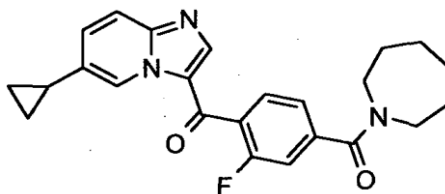
Ejemplo 36: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 36 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 16 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto como un residuo de color pardo con un rendimiento del 60%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (t, J 7,6 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1,61-1,71 (m, 6H, 3*CH₂); 1,84 (m, 2H, CH₂); 2,81 (q, J 7,6 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 3,42 (m, 2H, N-CH₂); 3,71 (t, J 5,9 Hz, 1H, N-CH₂); 7,25 (dd, J 1,4 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,30 (dd, J 1,4 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,50 (dd, J 1,9 Hz, J 9,1 Hz, 1H, Ar); 7,65 (t, J 7,2 Hz, 1H, Ar); 7,76 (d, J 9,1 Hz, 1H, Ar); 8,05 (d, J 1,4 Hz, 1H, Ar); 9,61 (s, 1H). M/Z ($M+H$)⁺ = 394.

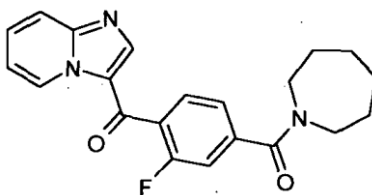
Ejemplo 37: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 37 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 17 y 53 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) proporcionó el producto como un residuo de color pardo con un rendimiento del 44%. Se aisló Ejemplo 37 con una pureza de 67% (basada en LCMS). El producto secundario era Ejemplo 38. Este Ejemplo se obtuvo debido a la presencia de amidina 1 en la amidina 17.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,83 (m, 2H, CH₂); 1,10 (m, 2H, CH₂); 1,63-1,72 (m, 6H, 3*CH₂); 1,86-1,92 (m, 2H, CH₂); 2,04-2,10 (m, 1H, CH); 3,43 (m, 2H, CH₂); 3,72 (m, 2H, N-CH₂); 7,26 (dd, J 1,4 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,31 (dd, J 1,4 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,35 (dd, J 1,9 Hz, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,65 (t, J 7,32 Hz, 1H, Ar); 7,73 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,05 (d, J 1,8 Hz, 1H, Ar); 9,61 (s, 1H). M/Z ($M+H$)⁺ = 406 (producto principal).

Ejemplo 38: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorofenil](imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 38 como un producto secundario en el Ejemplo 37.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,63-1,72 (m, 6H, 3*CH₂); 1,86-1,92 (m, 2H, CH₂); 3,43 (m, 2H, CH₂); 3,72 (m, 2H, N-CH₂); 7,22 (dd, J 1,1 Hz, J 6,9 Hz, 1H, Ar); 7,25 (dd, J 1,4 Hz, J 6,1 Hz, 1H, Ar); 7,32 (dd, J 1,4 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,46-7,50 (m, 1H, Ar); 7,60-7,70 (m, 2H, Ar); 7,86 (d, J 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,12 (d, J 1,9 Hz, 1H, Ar); 9,79 (d, J 6,8 Hz, 1H, Ar). M/Z ($M+H$)⁺ = 366 (producto minoritario).

Procedimiento general VI: formación de compuestos **AE** por saponificación de compuestos **AD** (Esquema 3).

A una mezcla de compuestos **AE** (1,0 equiv.) en un disolvente apropiado se añadió LiOH acuoso (1N, 1,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente o a reflujo, y a continuación se trató con una solución ácida acuosa (NH₄Cl saturado o bien HCl 2N). El ácido esperado precipitó. Se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida a 80°C.

Compuesto 61: *Acido 4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 61 según el procedimiento general VI a partir de Compuesto 57. La saponificación se llevó a cabo en MeOH a reflujo, y el producto se obtuvo en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 93%.
 $M/Z (M+H)^+ = 267$.

5 Compuesto 62: *Acido 4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 62 según el procedimiento general VI partiendo de Compuesto 58. La saponificación se llevó a cabo en MeOH a reflujo, y el producto se obtuvo en forma de un sólido de color rosa pálido, con un rendimiento del 80%.
 $M/Z (M+H)^+ = 285$.

10 Compuesto 63: *Acido 3-fluoro-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 63 según el procedimiento general VI partiendo de compuesto 60. La saponificación se llevó a cabo en THF a temperatura ambiente, y el producto se obtuvo en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 90%.
 $M/Z (M+H)^+ = 303$.

15 Compuesto 64: *Acido 3-fluoro-4-(6-ciano-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzoico*.

Se obtuvo Compuesto 64 según el procedimiento general VI partiendo de Compuesto 59. La saponificación se llevó a cabo en THF a temperatura ambiente durante 3 días. Se trató con HCl 1N la mezcla de reacción, y se extrajo con AcOEt. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se recogió en Et_2O el residuo, y se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con Et_2O y se secó bajo presión reducida. Se obtuvo Compuesto 64 en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 40%.
 $M/Z (M+H)^+ = 310$.

Procedimiento general VII: Formación de Ejemplos **AC** y **AF** partiendo de Compuestos **AE**, **AM'**, **AD** o **AM** (Esquemas 3 y 6).

Método A: copulación con HATU

25 A una suspensión de Compuesto **AE** o **AM'** (1,0 equiv.) en una mezcla de DMF:piridina (9:1), se añadieron HATU (1,1-2,0 equiv.) y la amina elegida (1,1-2,0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche o bien se calentó mediante irradiación de microondas. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción y se lavó 3 veces con agua, con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto.

30 Método B: copulación con carbodiimida / HOBt

A una suspensión de Compuesto **AE** o **AM'** (1,0 equiv.) en DMF se añadieron DIC (1,5 equiv.) ó EDCI (1,5 equiv.), HOBt (1,5 equiv.) y la amina elegida (1,5 - 5,0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12-72 horas o bien se calentó mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C. La mezcla de reacción bruta fue purificada por HPLC preparativa para proporcionar el producto.

35 Método C: copulación con $POCl_3$ /piridina:

A una disolución de Compuesto **AE** o **AM'** (1,0 equiv.) en piridina bajo atmósfera de argón y enfriada a -20°C/0°C se añadieron sucesivamente la amina elegida (5,0 equiv.) y oxiclورو de fósforo (1,5 equiv.). Después de 30-40 minutos a 0°C, se trató la reacción con HCl 1M y se extrajo con AcOEt. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto.

Método D: a través de la formación de cloruro de ácido con cloruro de oxalilo:

45 A una suspensión de Compuesto **AE** o **AM'** (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 enfriada a 0°C, bajo corriente de argón, se añadieron sucesivamente, gota a gota, DMF (5%) y cloruro de oxalilo (de 1,5 a 2,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución transparente, y después se añadió la amina elegida (3,0-7,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se trató con HCl 1M. Se separaron las capas, se lavó la orgánica con NaOH 1M, con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida.

Método E: a través de la formación de cloruro de ácido con cloruro de tionilo:

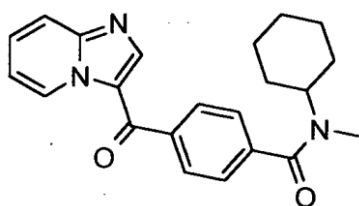
50 Se calentó a 100°C durante 3 horas (hasta que se obtuvo una disolución transparente) una suspensión del compuesto **AE** o **AM'** en $SOCl_2$. Tras enfriar, se concentró la disolución, y se realizó dos veces co-evaporación con tolueno. Se disolvió en CH_2Cl_2 el residuo (asumiendo la formación cuantitativa de cloruro de ácido, 1 equiv.) y se

añadió la amina (5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se trató con HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto.

Método F: desde éster en presencia de Me₃Al:

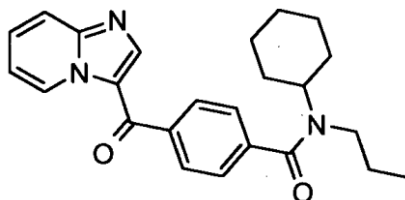
- 5 A una solución de amina (4,0 equiv.) en CH₂Cl₂, enfriada a 0°C bajo corriente de argón, se añadió cuidadosamente AlMe₃ en solución en tolueno (2 N, 4,2 equiv.). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, y después se añadió compuesto **AD** o **AM** en disolución en CH₂Cl₂. Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas durante 10 a 30 minutos a 120°C hasta 130°C, y después se hidrolizó con disolución acuosa 1N de HCl. Se extrajo la amida **AC** o **AF** con CH₂Cl₂. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. La purificación específica proporcionó el producto, o bien se generó la sal de HCl. *Formación de la*
- 10 *sal*: Se añadió HCl en Et₂O al material bruto disuelto en CH₂Cl₂ y filtrado a través de un lecho de Celite. Se filtró el Ejemplo deseado, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo presión reducida.

Ejemplo 39: *N*-Ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-metil-benzamida.



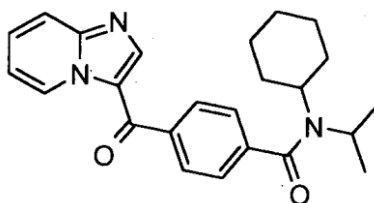
- 15 Se obtuvo Ejemplo 39 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y *N*-metilciclohexilamina (1,7 equiv.) en presencia de EDCI. La reacción se había completado al cabo de 72 horas a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 8%.
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,02-1,80 (m, 10H, 5*CH₂); 2,89 (s, 3H, N-CH₃); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,54 (m ancho, 2H, Ar); 7,76 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 3H, Ar); 8,37 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). Señal de N-CH bajo el pico de agua.
 20 M/Z (M+H)⁺ = 362.

Ejemplo 40: *N*-Ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-propil-benzamida.



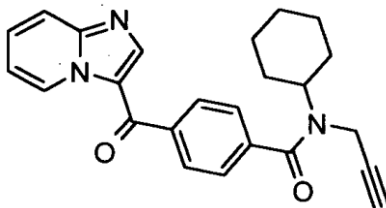
- Se obtuvo Ejemplo 40 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 e hidrocloreto de ciclohexilpropilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 35%.
 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,85 (t, J 7,5 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (m, 3H, CH₂ + CH); 1,54-1,81 (m, 9H, 4*CH₂ + CH); 3,25 (m, 2H, N-CH₂); 3,65 (s ancho, 1H, N-CH); 7,34 (m, 1H, Ar); 7,50 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,88 (m, 1H, Ar); 7,94 (m, 2H, Ar); 8,26 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 390.

Ejemplo 41: *N*-Ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-isopropil-benzamida.



- Se obtuvo Ejemplo 41 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y *N*-isopropilciclohexilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 10%.
 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,11-1,80 (m, 14H, 4*CH₂ + 2*CH₃); 2,04 (s ancho, 2H, CH₂); 3,23 (m, 1H, N-CH); 3,73 (m, 1H, N-CH); 7,35 (m, 1H, Ar); 7,46 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,88 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 390.
- 35

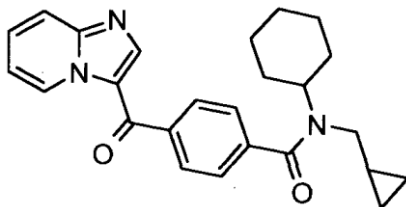
Ejemplo 42: *N*-Ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-prop-2-*inil*-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 42 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 e hidrocloreto de *N*-ciclohexil-*N*-prop-2-*inil*amina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite de color verde, con un rendimiento del 20%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,11-1,84 (m, 10H, 5*CH₂); 3,82 (s ancho, 1H, CH); 4,11 (d, *J* 2,2 Hz, 2H, N-CH₂); 7,36 (m, 1H, Ar); 7,57 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,87 (d, *J* 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,94 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, Ar); 8,25 (s, 1H, Ar); 9,65 (m, 1H, Ar). Señal de CH bajo el pico de agua. *M/Z* (M+H)⁺ = 386.

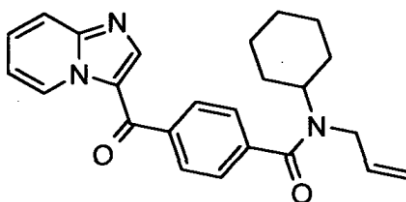
Ejemplo 43: *N*-Ciclohexil-*N*-ciclopropilmetil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 43 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 e hidrocloreto de ciclohexilciclopropilmetilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 33%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,21 (m, 2H, CH₂); 0,49 (m, 2H, CH₂); 1,02-1,29 (m, 4H, 2*CH₂); 1,53-1,83 (m, 7H, 3*CH₂ + CH); 3,25 (d, *J* 6,3 Hz, 2H, N-CH₂); 3,67 (t ancho, 1H, N-CH); 7,35 (m, 1H, Ar); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,88 (m, 1H, Ar); 7,94 (m, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). *M/Z* (M+H)⁺ = 402.

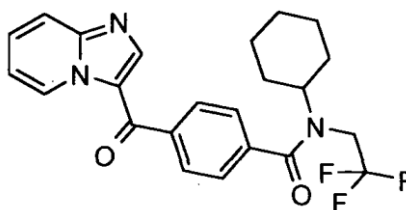
Ejemplo 44: *N*-Alil-*N*-ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 44 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y alilciclohexilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 64%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,00-1,75 (m ancho, 10H, 5*CH₂); 3,40 (s ancho, 1H, N-CH); 4,03 (s ancho, 2H, N-CH₂); 5,10-5,46 (m ancho, 2H, C=CH₂); 5,91 (s ancho, 1H, HC=C); 7,42 (m, 1H, Ar); 7,55 (m ancho, 2H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,95 (m ancho, 3H, Ar); 8,39 (s ancho, 1H, Ar); 9,66 (d, *J* 6,9 Hz, 1H, Ar). *M/Z* (M+H)⁺ = 388.

Ejemplo 45: *N*-Ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida.

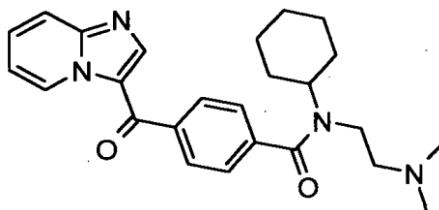


Se obtuvo Ejemplo 45 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y ciclohexil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 5%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,10-1,80 (m ancho, 10H, 5*CH₂); 4,26 (q, *J* 6,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,35 (m, 1H, Ar); 7,57

(m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,88 (m, 1H, Ar); 7,97 (m, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar) . Señal de N-CH bajo el pico de agua. $M/Z (M+H)^+ = 430$.

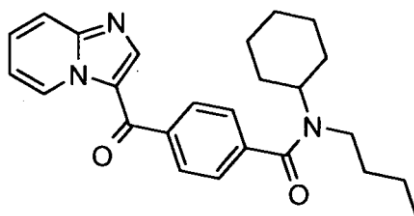
Ejemplo 46: *N*-Ciclohexil-*N*-(2-dimetilamino-etil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



5 Se obtuvo Ejemplo 46 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y *N*'-ciclohexil-*N*,*N*-dimetiletano-1,2-diamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite de color verde, con un rendimiento del 38%.

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,00-1,27 (m ancho, 4H, 2*CH₂); 1,56-1,76 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 2,95 (s, 6H, 2*N-CH₃); 3,32 (t, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,52 (t ancho, 1H, N-CH); 3,72 (t, J 7,4 Hz, 2H, N-CH₂); 7,36 (m, 1H, Ar); 7,59 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,88 (m, 1H, Ar); 7,96 (m, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,68 (m, 1H, Ar). $M/Z (M+H)^+ = 419$.

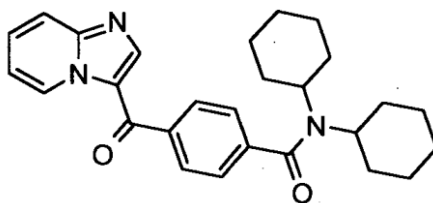
Ejemplo 47: *N*-Butil-*N*-ciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



15 Se obtuvo Ejemplo 47 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y butil-ciclohexil-amina (1,6 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 4%.

$M/Z (M+H)^+ = 404$.

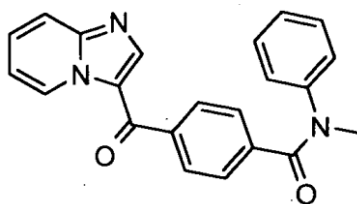
Ejemplo 48: *N,N*-Diciclohexil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-benzamida.



20 Se obtuvo Ejemplo 48 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y dicitlohexilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido, con un rendimiento del 12%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,08-1,69 (m, 20H, 10*CH₂); 3,16 (s ancho, 2H, 2*N-CH); 7,39-7,47 (m, 3H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,92-7,95 (m, 3H, Ar); 8,39 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). $M/Z (M+H)^+ = 430$.

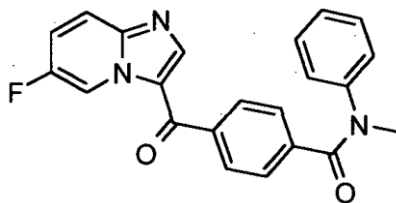
25 Ejemplo 49: 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-metil-*N*-fenil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 49 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y *N*-metilanilina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 22%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 3,42 (s, 3H, N-CH₃); 7,17-7,45 (m, 8H, Ar); 7,70-7,78 (m, 3H, Ar); 7,92 (m, 1H, Ar); 8,19 (s, 1H, Ar); 9,60 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 356.

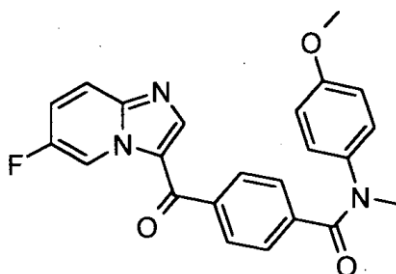
Ejemplo 50: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-metil-N-fenil-benzamida.



- 5 Se obtuvo Ejemplo 50 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y N-metilanilina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 45%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 3,43 (s, 3H, N-CH₃); 7,18-7,32 (m, 5H, Ar); 7,47 (m, 2H, Ar); 7,71-7,78 (m, 3H, Ar); 7,92 (m, 1H, Ar); 8,13 (s, 1H, Ar); 9,59 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 374. P.fus.: 131-135°C.

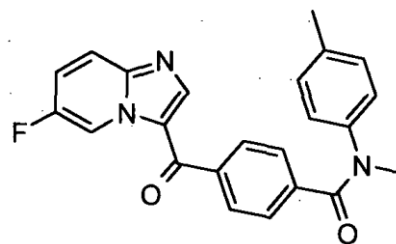
- 10 Ejemplo 51: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 51 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y 4-metoxi-N-metilanilina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 40%.

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 3,38 (s, 3H, N-CH₃); 3,72 (s, 3H, O-CH₃); 6,84 (m, 2H, Ar); 7,15 (m, 2H, Ar); 7,46 (m, 2H, Ar); 7,71-7,78 (m, 3H, Ar); 7,92 (m, 1H, Ar); 8,14 (s, 1H, Ar); 9,59 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 404.

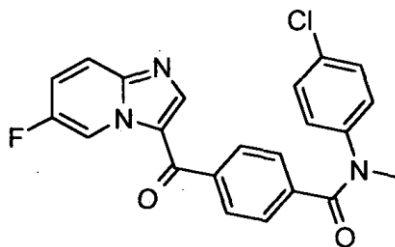
Ejemplo 52: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-metil-N-p-tolil-benzamida.



- 20 Se obtuvo Ejemplo 52 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y N-metil-p-toluidina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 40%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 3,31 (s, 3H, CH₃); 3,38 (s, 3H, N-CH₃); 7,10 (m, 4H, Ar); 7,44 (d, J 8,0 Hz, 2H, Ar); 7,72 (d, J 8,0 Hz, 2H, Ar); 7,82 (m, 1H, Ar); 7,98 (m, 1H, Ar); 8,20 (s, 1H, Ar); 9,60 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 388.

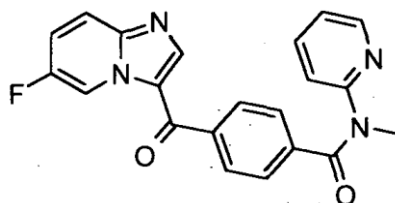
Ejemplo 53: *N*-(4-Cloro-fenil)-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-metil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 53 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y 4-cloro-*N*-metilanilina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 13%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,40 (s, 3H, N-CH₃); 7,27 (m, 2H, Ar); 7,36 (m, 2H, Ar); 7,47 (m, 2H, Ar); 7,76 (m, 2H, Ar); 7,83 (m, 1H, Ar); 7,99 (m, 1H, Ar); 8,22 (s, 1H, Ar); 9,61 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 408.

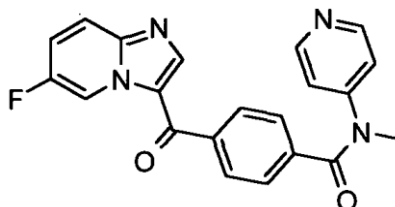
Ejemplo 54: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-metil-*N*-piridin-2-il-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 54 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y 2-(metilamino)-piridina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 30%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,48 (s, 3H, N-CH₃); 7,19-7,24 (m, 2H, Ar); 7,45 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,77 (m, 2H, Ar); 7,84 (m, 1H, Ar); 7,99 (m, 1H, Ar); 8,24 (s, 1H, Ar); 8,37 (m, 1H, Ar); 9,62 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 375.

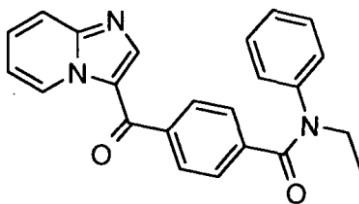
Ejemplo 55: 4-(6-Fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-metil-*N*-piridin-4-il-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 55 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 62 y 4-(metilamino)-piridina en presencia de DIC, y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 38%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,51 (s, 3H, N-CH₃); 7,60 (s ancho, 2H, Ar); 7,66 (m, 2H, Ar); 7,83-7,89 (m, 3H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,31 (s ancho, 1H, Ar); 8,66 (s ancho, 2H, Ar); 9,65 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 375.

Ejemplo 56: *N*-Etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil)-*N*-fenil-benzamida.

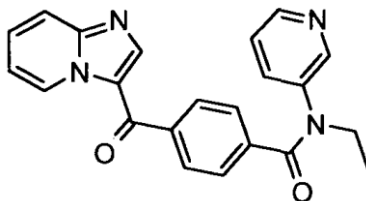


Se obtuvo Ejemplo 56 según el procedimiento general VII, método A, empleando Compuesto 61 y *N*-etilanilina (2,0 equiv.) en presencia de HATU (2,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 130°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (3% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color anaranjado pálido, con un rendimiento del 49%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13 (t, *J* 7,0 Hz, 3H, CH₃); 3,90 (q, *J* 6,8 Hz, *J* 14,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,21 (m, 3H, Ar);

7,30 (m, 2H, Ar); 7,38 (m, 1H, Ar); 7,44 (m, 2H, Ar); 7,70 (m, 2H, Ar); 7,75 (m, 1H, Ar); 7,91 (m, 1H, Ar); 8,17 (s, 1H, Ar); 9,60 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 370. P.fus.: 141-145°C.

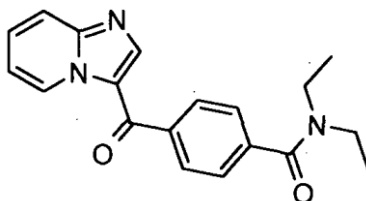
Ejemplo 57: *N-Etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-piridin-3-il-benzamida*.



5 Se obtuvo Ejemplo 57 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y etil-piridin-3-il-amina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema con un rendimiento del 3%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃); 3,93 (q, J 7,1 Hz, 2H, N-CH₂); 7,38-7,51 (m, 4H, Ar); 7,74-7,81 (m, 3H, Ar); 7,85 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 2H, Ar); 8,23 (s, 1H, Ar); 8,45 (s ancho, 1H, Ar); 9,61 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 371.

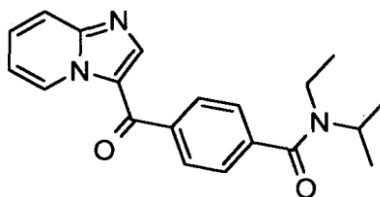
Ejemplo 58: *N,N-Dietil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-benzamida*.



15 Se obtuvo Ejemplo 58 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y dietilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 61%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,13 (m, 6H, 2*CH₃); 3,22 (d ancho, J 6,3 Hz, 2H, N-CH₂); 3,47 (d ancho, J 6,3 Hz, 2H, N-CH₂); 7,42 (m, 1H, Ar); 7,54 (m, 2H, Ar); 7,79 (m, 1H, Ar); 7,92-7,96 (m, 3H, Ar); 8,40 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 322.

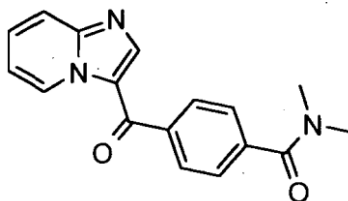
Ejemplo 59: *N-Etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-isopropil-benzamida*.



20 Se obtuvo Ejemplo 59 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y N-etilisopropilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color anaranjado, con un rendimiento del 59%.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,01-1,32 (m, 9H, 3*CH₃); 3,36 (s ancho, 2H, N-CH₂); 3,81 (s ancho, 1H, N-CH); 7,41 (m, 1H, Ar); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,93-7,96 (m, 3H, Ar); 8,40 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 336.

Ejemplo 60: *4-(Imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N,N-dimetil-benzamida*.

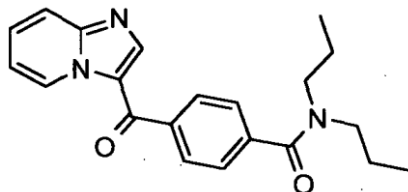


30 Se obtuvo Ejemplo 60 según el procedimiento general VII, método A, empleando Compuesto 61 y dimetilamina (2 M en THF - 1,1 equiv.) en presencia de HATU (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a

temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 3% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 22%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 2,90 (s, 3H, N-CH₃); 2,95 (s, 3H, N-CH₃); 7,37 (m, 1H, Ar); 7,59 (m, 2H, Ar); 7,73 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 3H, Ar); 8,32 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 294.

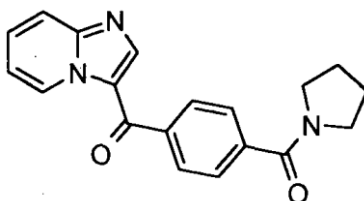
- 5 Ejemplo 61: 4-(Imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N,N-dipropil-benzamida.



Se obtuvo Ejemplo 61 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y dipropilamina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite de color pardo, con un rendimiento del 27%.

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,70 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃); 0,93 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃); 1,51 (m, 2H, CH₂); 1,63 (m, 2H, CH₂); 3,15 (t ancho, 2H, N-CH₂); 3,40 (t ancho, 2H, N-CH₂); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,52 (m, 2H, Ar); 7,77 (m, 1H, Ar); 7,94 (m, 3H, Ar); 8,36 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 350.

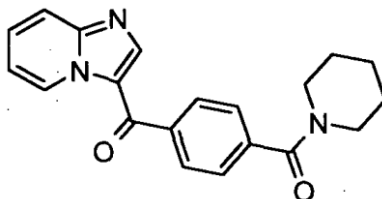
Ejemplo 62: Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metanona.



- 15 Se obtuvo Ejemplo 62 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y pirrolidina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 23%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,87 (m, 4H, 2*CH₂); 3,42 (t, J 6,3 Hz, 2H, N-CH₂); 3,51 (t, J 6,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,70 (m, 2H, Ar); 7,76 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 3H, Ar); 8,35 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 320.

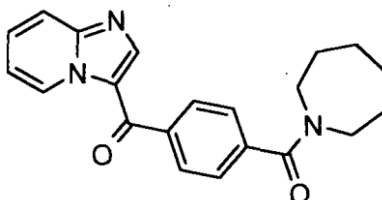
- 20 Ejemplo 63: Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 63 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y piperidina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 7%.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,45-1,68 (m, 6H, 3*CH₂); 3,31 (s ancho, 2H, N-CH₂); 3,62 (s ancho, 2H, N-CH₂); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,56 (m, 2H, Ar); 7,77 (m, 1H, Ar); 7,93 (m, 3H, Ar); 8,38 (s, 1H, Ar); 9,67 (d, J 7,0 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 334.

Ejemplo 64: [4-(Azepano-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-metanona.

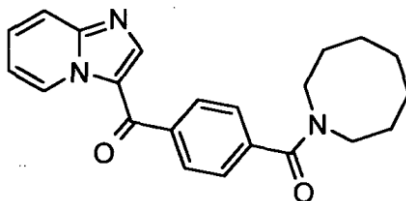


- 30 Se obtuvo Ejemplo 64 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y hexametenimina

en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 76%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,70-1,78 (m, 2H, CH₂); 3,34 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 3,60 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 7,41 (m, 1H, Ar); 7,55 (m, 2H, Ar); 7,79 (m, 1H, Ar); 7,92-7,96 (m, 3H, Ar); 8,39 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 348.

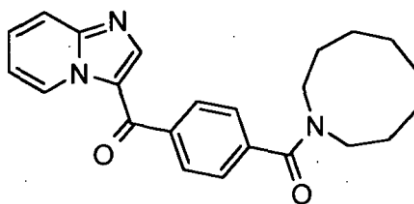
Ejemplo 65: [4-(Azocano-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 65 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y heptametenimina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite de color verde, con un rendimiento del 28%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,56 (m, 8H, 4*CH₂); 1,77 (s ancho, 2H, N-CH₂); 3,30 (m, 2H, N-CH₂); 3,57 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 7,43 (m, 1H, Ar); 7,54 (m, 2H, Ar); 7,80 (m, 1H, Ar); 7,95 (m, 3H, Ar); 8,40 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 362.

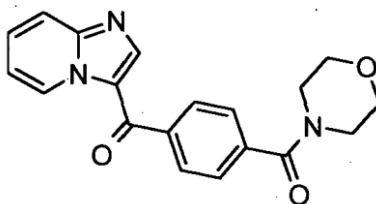
Ejemplo 66: [4-(Azonano-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 66 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y octametenimina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite de color amarillo, con un rendimiento del 25%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,55-1,82 (m ancho, 12H, 6*CH₂); 3,36 (s ancho, 2H, N-CH₂); 3,55 (t ancho, J 5,3 Hz, 2H, N-CH₂); 7,41 (m, 1H, Ar); 7,53 (m, 2H, Ar); 7,77 (m, 1H, Ar); 7,93-7,96 (m, 3H, Ar); 8,38 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 376.

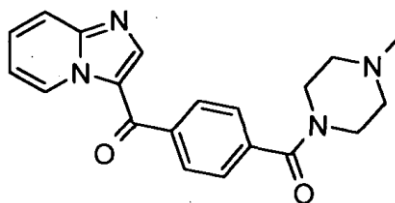
Ejemplo 67: Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 67 según el procedimiento general VII, método A, empleando Compuesto 61 y morfolina (1,1 equiv.) en presencia de HATU (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 43%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,39 (ancho, 2H, CH₂); 3,59-3,67 (ancho, 6H, 3*CH₂); 7,38 (m, 1H, Ar); 7,60 (d, J 6,2 Hz, 2H, Ar); 7,73 (m, 1H, Ar); 8,05 (m, 3H, Ar); 8,32 (s, 1H, Ar); 9,66 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 336.

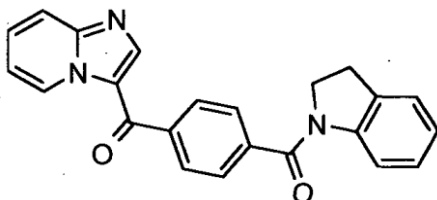
Ejemplo 68: Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 68 según el procedimiento general VII, método A, empleando Compuesto 61 y N-metilpiperazina (1,5 equiv.) en presencia de HATU (1,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 3% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 23%.

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 2,27 (ancho, 2H, N-CH₂); 2,41 (ancho, 2H, N-CH₂); 3,38 (ancho, 2H, N-CH₂); 3,66 (ancho, 2H, N-CH₂); 7,37 (t, J 6,9 Hz, 1H, Ar); 7,58 (m, 2H, Ar); 7,73 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 3H, Ar); 8,32 (s, 1H, Ar); 9,66 (d, J 6,9 Hz, 1H, Ar). Señal de N-CH₃ bajo pico del agua. M/Z (M+H)⁺ = 349.

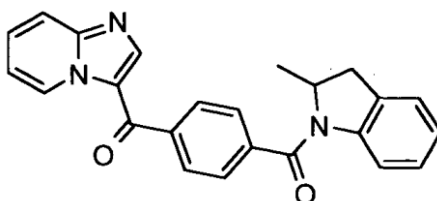
Ejemplo 69: [4-(2,3-Dihidro-indol-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-metanona.



- 10 Se obtuvo Ejemplo 69 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 e indolina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 16%.

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,12 (t, J 8,3 Hz, 2H, CH₂); 4,05 (t, J 8,3 Hz, 2H, N-CH₂); 7,02-7,21 (m ancho, 2H, Ar); 7,30 (d, J 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,38 (m, 1H, Ar); 7,72-7,79 (m, 3H, Ar); 7,93-7,98 (m, 3H, Ar); 8,15 (s ancho, 1H, Ar); 8,33 (s, 1H, Ar); 9,68 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 368.

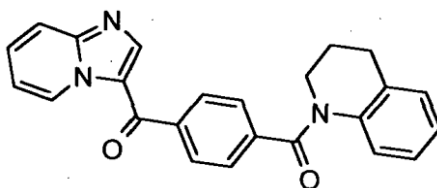
Ejemplo 70: Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-fenil]-metanona.



- 20 Se obtuvo Ejemplo 70 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y 2-metilindolina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color rojo, con un rendimiento del 21%.

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,09 (s ancho, 3H, CH₃); 2,67 (d, J 15,7 Hz, 1H, CH); 3,47 (dd, J 9,0 Hz, J 15,7 Hz, 1H, CH); 4,64 (s ancho, 1H, N-CH); 7,04-7,20 (m, 2H, Ar); 7,32 (d, J 7,4 Hz, 1H, Ar); 7,41 (m, 1H, Ar); 7,77 (m, 3H, Ar); 7,93-8,00 (m, 3H, Ar); 8,37 (s, 1H, Ar); 9,68 (m, 1H, Ar). Falta 1 protón aromático. Realizando la ¹H-RMN a 80°C, apareció una nueva señal alrededor de 7,40 (ancha, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 382.

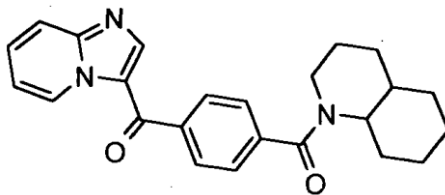
- 25 Ejemplo 71: [4-(3,4-Dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-metanona.



Se obtuvo Ejemplo 71 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color anaranjado con un rendimiento del 14%.

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,98 (m, 2H, CH₂); 2,84 (t, J 6,6 Hz, 2H, CH₂); 3,79 (t, J 6,4 Hz, 2H, N-CH₂); 6,88 (s ancho, 2H, Ar); 6,94 (t, J 7,6 Hz, 1H, Ar); 7,22 (d, J 7,4 Hz, 1H, Ar); 7,40 (m, 1H, Ar); 7,53 (d, J 8,0 Hz, 2H, Ar); 7,77 (m, 1H, Ar); 7,83 (d, J 8,0 Hz, 2H, Ar); 7,93 (m, 1H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,64 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 382. P.fus.: 169-175°C.

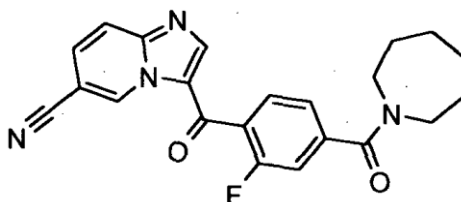
Ejemplo 72: *Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-[4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-fenil]-metanona*.



Se obtuvo Ejemplo 72 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 61 y trans-decahidroquinolina en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un aceite incoloro, con un rendimiento del 24%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,09-1,80 (m, 12H, 6*CH₂); 2,19 (m, 1H, CH); 3,32-3,45 (m, 3H, N-CH₂ + CH); 7,35 (m, 1H, Ar); 7,54 (m, 2H, Ar); 7,72 (m, 1H, Ar); 7,87 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 388.

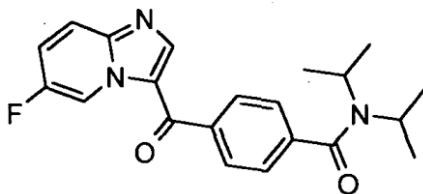
Ejemplo 73: *3-[4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-fluorobenzoi]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo*.



Se obtuvo Ejemplo 73 según el procedimiento general VII, método D, empleando Compuesto 64 y hexametenimina sin purificación en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 77%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,54-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,73 (m, 2H, CH₂); 3,35 (m, 2H, N-CH₂); 3,59 (m, 2H, N-CH₂); 7,37 (dd, J 1,3 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,45 (dd, J 1,0 Hz, J 10,2 Hz, 1H, Ar); 7,76 (t, J 7,4 Hz, 1H, Ar); 8,03 (dd, J 1,7 Hz, J 9,32 Hz, 1H, Ar); 8,09 (dd, J 0,8 Hz, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,41 (d, J 1,5 Hz, 1H, Ar); 10,09 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 391. P.fus.: 128-130°C.

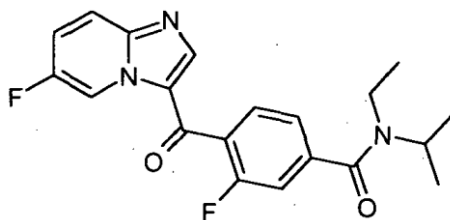
Ejemplo 74: *4-[(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-N,N-diisopropilbenzamida*.



Se obtuvo Ejemplo 74 según el procedimiento general VII, método E, empleando Compuesto 62 y diisopropilamina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 0% a 100% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 47%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,20-1,45 (m, 12H, 4*CH₃); 3,67 (m, 2H, 2*CH); 7,48-7,50 (m, 2H, Ar); 7,83 (m, 1H, Ar); 7,93-8,03 (m, 3H, Ar); 8,38 (s, 1H, Ar); 9,67 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 368.

Ejemplo 75: *N-Etil-3-fluoro-4-[(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-N-isopropilbenzamida*.

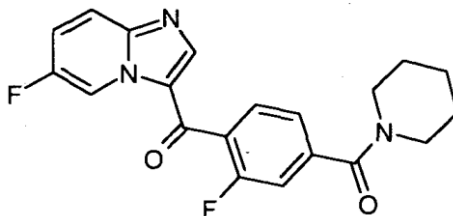


Se obtuvo Ejemplo 75 según el procedimiento general VII, método C, empleando Compuesto 63 y N-etilisopropilamina. Se enfrió la reacción a -20°C durante 15 minutos, y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se hidrolizó al cabo de 10 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 50% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 33%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,21-1,40 (m, 9H, 3*CH₃); 3,25-3,48 (m, 2H, CH₂); 3,94-3,97 (m, 1H, N-CH); 7,24 (dd, J 1,3 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 7,30 (dd, J 1,2 Hz, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,54 (ddd, J 2,4 Hz, J 7,3 Hz, J 9,7 Hz, 1H, Ar); 7,68

(dd, J 7,0 Hz, J 7,5 Hz, 1H, Ar); 7,84 (dd, J 4,9 Hz, J 9,7 Hz, 1H, Ar); 8,15 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 9,79 (dd, J 2,5 Hz, J 4,3 Hz, 1H, Ar). M/Z ($M+H$)⁺ = 372.

Ejemplo 76: (6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)[2-fluoro-4-(piperidin-1-il-carbonil)fenil]metanona.



5 Se obtuvo Ejemplo 76 según el procedimiento general VII, método C, empleando Compuesto 63 y piperidina. Se enfrió la reacción a -20°C durante 15 minutos, y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se hidrolizó al cabo de 10 minutos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 50% a 100% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto, con un rendimiento del 85%.

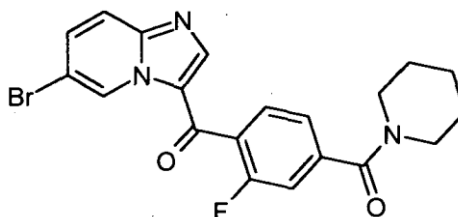
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,49-1,64 (m, 6H, 3*CH₂); 3,32 (m, 2H, N-CH₂); 3,61 (m, 2H, N-CH₂); 7,36 (d, J 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,43 (d, J 10,2 Hz, 1H, Ar); 7,85 (t, J 7,4 Hz, 1H, Ar); 7,85-7,91 (m, 1H, Ar); 8,02 (dd, J 5,2 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar); 8,28 (s, 1H, Ar); 9,66 (m, 1H, Ar). M/Z ($M+H$)⁺ = 370.

Compuesto 65: 4-[(6-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil]-3-fluorobenzoato de etilo.

15 Se obtuvo Compuesto 65 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 10 y 55 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50% de AcOEt en ciclohexano) seguida de trituración en Et₂O proporcionó el producto con un rendimiento del 22%, en forma de un sólido de color gris.

M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 391.

Ejemplo 77: (6-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)[2-fluoro-4-(piperidin-1-il-carbonil)fenil]metanona.



20 Se obtuvo Ejemplo 77 según el procedimiento general VII, método F, empleando Compuesto 65 y piperidina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt), seguida de trituración en Et₂O, proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 24%.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,75 (m, 6H, 3*CH₂); 3,40 (m, 2H, N-CH₂); 3,76 (m, 2H, N-CH₂); 7,29 (dd, J 1,4 Hz, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,34 (dd, J 1,4 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,65-7,70 (m, 2H, Ar); 7,74 (d, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 8,10 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 9,97 (m, 1H, Ar). M/Z ($M+H$)⁺ = 431.

Procedimiento general VIII: formación de indazoles **AF** y **AM** desde fluorocetonas **AC** y **AE** (Esquemas 5 y 6).

30 Se calentó, o bien mediante irradiación de microondas durante 5-45 minutos a 110-180°C, o bien calentando en un baño de aceite convencional, una mezcla de fluorocetona **AC** o **AE** (1,0 equiv.) y la hidrazina elegida (10-75 equiv.) en presencia de una base (de 0 a 23 equiv.) y en un disolvente apropiado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se hidrolizó la mezcla de reacción con agua. Si se produjo precipitación, se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida durante una noche. Si no fue así, se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación ulterior pudo realizarse mediante cromatografía, por trituración o mediante HPLC preparativa, seguida de co-evaporación en HCl 1M para proporcionar el producto como una sal de clorhidrato.

35 Compuesto 66: 3-(6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de etilo.

Se obtuvo Compuesto 66 según el procedimiento general VIII, empleando Compuesto 60 y N-metil-hidrazina (30 equiv.) en DMF y calentando durante 15 minutos a 110°C. Por trituración del material bruto en MeOH se aisló el compuesto con un rendimiento del 68%, en forma de un polvo de color beige.
 M/Z ($M+H$)⁺ = 339.

40 Compuesto 67: 3-(6-Cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de etilo

Se obtuvo Compuesto 67 según el procedimiento general VIII, empleando Compuesto 59 y N-metil-hidrazina (16 equiv.) en DMF y calentando durante 60 minutos a 90°C. Por trituración del material bruto en MeOH se aisló el compuesto con un rendimiento del 48%, en forma de un polvo de color beige.
 $M/Z (M+H)^+ = 346$.

- 5 Compuesto 68: *Acido 3-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico*.

Se obtuvo Compuesto 68 según el procedimiento general VI partiendo de Compuesto 66 en THF, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, para proporcionar un sólido blanco, con un rendimiento del 90%.
 $M/Z (M+H)^+ = 303$.

Compuesto 69: *Acido 3-(6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico*.

- 10 Se obtuvo Compuesto 69 según el procedimiento general VI partiendo de Compuesto 67 en THF, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, para proporcionar un sólido blanco, con un rendimiento del 86%.
 $M/Z (M+H)^+ = 318$.

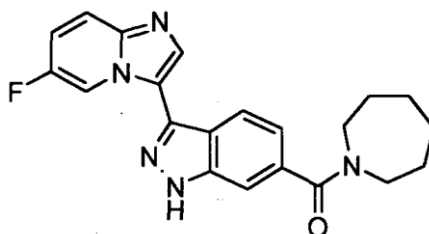
Compuesto 70: *4-[(6-Ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-3-fluorobenzoato de etilo*.

- 15 Se obtuvo Compuesto 70 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 18 y 55 en DMF mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. Precipitó Compuesto 70 durante la hidrólisis con HCl 1M. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida. Se aisló Compuesto 70 en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 73%.
 $M/Z (M+H)^+ = 352$.

Compuesto 71: *3-(6-Ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de etilo*

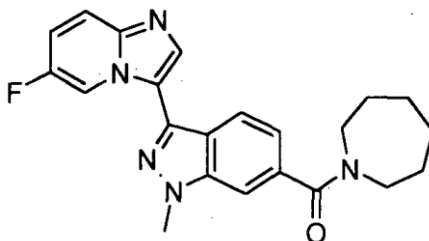
- 20 Se obtuvo Compuesto 71 según el procedimiento general VIII, empleando Compuesto 70 y N-metil-hidrazina (20 equiv.) en DMF y calentando mediante bajo irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. Durante el proceso de hidrólisis, precipitó Compuesto 71. La trituración del sólido seco en AcOEt proporcionó el producto en forma de un sólido blanco.
 $M/Z (M+H)^+ = 360$.

- 25 Ejemplo 78: *Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-indazol-6-il]-metanona*.



- 30 Se obtuvo Ejemplo 78 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 e hidrazina (26 equiv.) en DMA y calentando mediante irradiación de microondas durante 15 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 0 a 10% de MeOH en CH_2Cl_2), seguida de trituración en Et_2O proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 61%.
 1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,63 (m ancho, 6H, $3*CH_2$); 1,72-1,79 (m ancho, 2H, CH_2); 3,34 (ancho, 2H, N- CH_2); 7,28 (dd, J 1,2 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,67 (s, 1H, Ar); 7,99 (m, 1H, Ar); 8,08 (m, 1H, Ar); 8,26 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,93 (s, 1H, Ar); 9,78 (m, 1H, Ar); 13,96 (s, 1H, NH). Señal de N- CH_2 bajo el pico de agua.
 $M/Z (M+H)^+ = 378$.

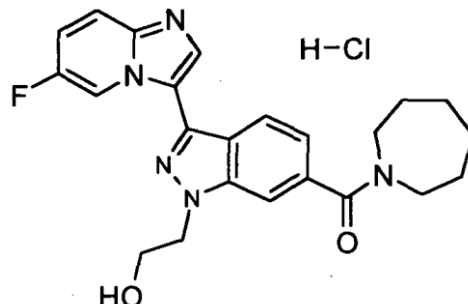
- 35 Ejemplo 79: *Azepan-il-1-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-metanona*.



Se obtuvo Ejemplo 79 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 y metilhidrazina (72 equiv.) en DMA y calentando mediante irradiación de microondas durante 15 minutos a 150°C. Tras la hidrólisis precipitó Ejemplo 79 de la mezcla de crudo en forma de un sólido de color amarillo pálido, con un rendimiento del 50%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,65 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,81 (m ancho, 2H, CH₂); 3,35 (ancho, 2H, N-CH₂); 3,63 (ancho, 2H, N-CH₂); 4,27 (s, 3H, N-CH₃); 7,29 (dd, J 1,2 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,87 (s, 1H, Ar); 7,97 (m, 1H, Ar); 8,08 (m, 1H, Ar); 8,28 (dd, J 0,6 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,95 (s, 1H, Ar); 9,81 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 392.

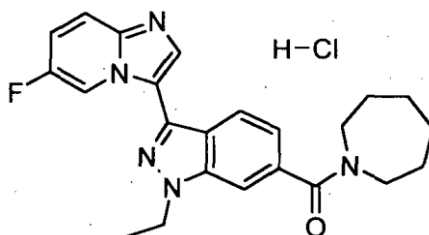
Ejemplo 80: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 80 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 y 2-hidroxietil-hidrazina (55 equiv.) en presencia de Cs₂CO₃ (1,2 equiv.) en DMA y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 150°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 23%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,50-1,65 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,81 (m ancho, 2H, CH₂); 3,34 (ancho, 2H, N-CH₂); 3,62 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 3,92 (t, J 5,2 Hz, 2H, N-CH₂); 4,69 (t, J 5,2 Hz, 2H, O-CH₂); 7,28 (dd, J 1,2 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,87 (s, 1H, Ar); 7,98 (m, 1H, Ar); 8,09 (m, 1H, Ar); 8,26 (dd, J 0,7 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,96 (s, 1H, Ar); 9,81 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 422.

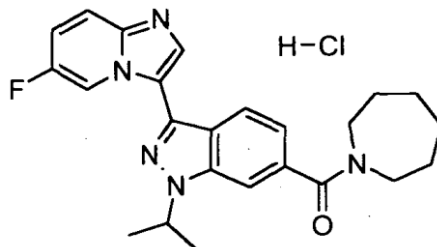
Ejemplo 81: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-etil-3[6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 81 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 y oxalato de etilhidrazina (24 equiv.) en NaOH acuoso (2 N, 46 equiv.) y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 180°C dos veces. La purificación por HPLC preparativa, seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 48%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,50 (t, J 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃); 1,52-1,60 (m, 6H, 3*CH₂); 1,73-1,77 (m, 2H, CH₂); 3,33 (m, 2H, N-CH₂); 3,60 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 4,63 (q, J 7,1 Hz, 1H, CH₂CH₃); 7,26 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,82 (s, 1H, Ar); 7,94 (m, 1H, Ar); 8,03 (dd, J 4,5 Hz, J 9,7 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,82 (s, 1H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 406.

Ejemplo 82: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-isopropil-3[6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.

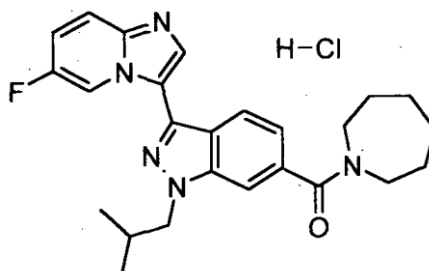


Se obtuvo Ejemplo 82 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 e hidrocloreto de isopropilhidrazina (24 equiv.) en NaOH acuoso (2 N, 23 equiv.) y calentando mediante irradiación de microondas durante 45 minutos a 160°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 10%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,57 (m, 6H, 3*CH₂); 1,62 (d, J 6,6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); 1,76-1,80 (m, 2H, CH₂); 3,63 (t, J 5,6 Hz, 2H, N-CH₂); 5,25 (sept, J 6,6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂); 7,27 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,79 (m, 1H, Ar); 7,90 (s, 1H, Ar); 8,00 (dd, J 5,1 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,78 (s, 1H, Ar); 9,68 (m, 1H, Ar). Falta 1 señal

(CH₂) probablemente bajo la señal de HOD. M/Z (M+H)⁺ = 420.

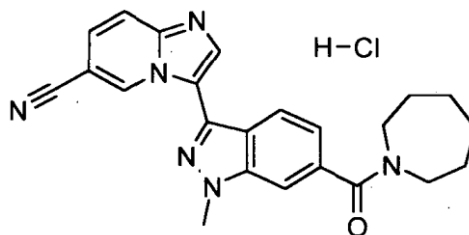
Ejemplo 83: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-isobutil-3[6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 83 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 27 e hidrocloreto de 2-metilpropilhidrazina (24 equiv.) en NaOH acuoso (2 N, 23 equiv.) y calentando mediante irradiación de microondas durante 30 minutos a 150°C dos veces. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 31%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,94 (d, J 6,7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); 1,53-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,76-1,82 (m, 2H, CH₂); 2,35 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 3,34 (m, 2H, N-CH₂); 3,63 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 4,48 (d, J 7,2 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 7,28 (dd, J 1,0 Hz, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 8,08 (dd, J 5,0 Hz, J 9,7 Hz, 1H, Ar); 8,30 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,94 (s, 1H, Ar); 9,76 (dd, J 2,2 Hz, J 4,3 Hz, 1H, Ar) M/Z (M+H)⁺ = 434

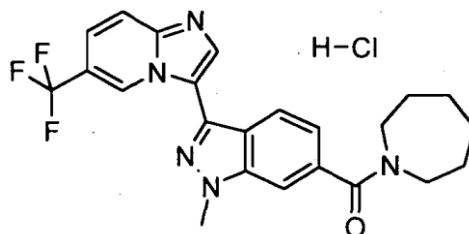
Ejemplo 84: 3-[6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 84 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 73 y N-metil-hidrazina (15 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La tritución en MeOH proporcionó un sólido de color beige que se disolvió en CH₂Cl₂. A la solución filtrada a través de un lecho de Celite, se añadió HCl en Et₂O. Se filtró Ejemplo 84, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo presión reducida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,55-1,62 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,80 (m ancho, 2H, CH₂); 3,35 (m, 2H, N-CH₂); 3,63 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 4,26 (s, 3H, N-CH₃); 7,27 (d, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,85 (s, 1H, Ar); 7,86 (m, 1H, Ar); 8,02 (d, J 9,4 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,80 (s, 1H, Ar); 10,16 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 399. P.fus.: > 250°C.

Ejemplo 85: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.

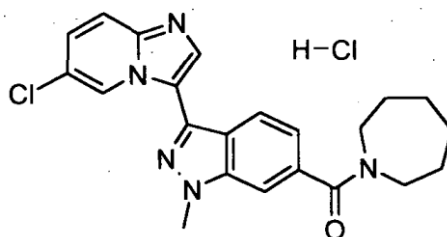


Se obtuvo Ejemplo 85 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 35 y N-metil-hidrazina (15 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C dos veces. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 31%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,57-1,61 (m, 6H, 3*CH₂); 1,78 (m, 2H, CH₂); 3,35 (m, 2H, CH₂); 3,62 (m, 2H, CH₂); 4,24 (s, 3H, CH₃); 7,28 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,85-7,89 (m, 2H, Ar); 8,08 (d, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,30 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar);

8,83 (s, 1H, Ar); 10,09 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 442. P.fus.: 202-204°C.

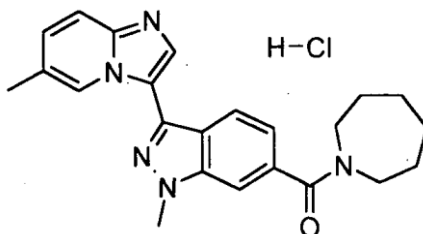
Ejemplo 86: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 86 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 32 y N-metil-hidrazina (60 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 26%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,50-1,61 (m, 6H, 3*CH₂); 1,74-1,91 (m, 2H, CH₂); 3,34 (m, 2H, CH₂); 3,70 (m, 2H, CH₂); 4,23 (s, 3H, CH₃); 7,28 (dd, J 0,8 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,81-7,84 (m, 2H, Ar); 7,97 (d, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 8,24 (d, J 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,79 (s, 1H, Ar); 9,77 (s, 1H, Ar). M/Z (M³⁵Cl+H)⁺ = 408. P.fus.: 245-248°C.

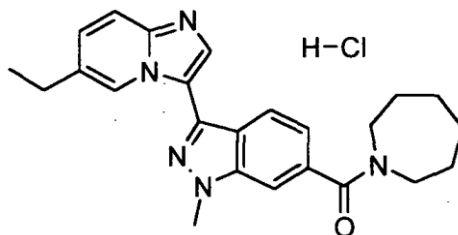
Ejemplo 87: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 87 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 34 y N-metil-hidrazina (70 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 25%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,53-1,59 (m, 6H, 3*CH₂); 1,73-1,79 (m, 2H, CH₂); 3,32 (m, 2H, CH₂); 3,61 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 4,23 (s, 3H, CH₃); 7,28 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,81 (s, 1H, Ar); 7,85 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,94 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,18 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,81 (s, 1H, Ar); 9,51 (s, 1H, Ar). Falta 1 señal (CH₃) probablemente bajo la señal de DMSO. M/Z (M+H)⁺ = 388. P.fus.: > 250°C.

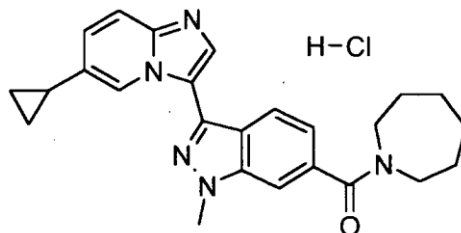
Ejemplo 88: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 88 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 36 y N-metil-hidrazina (50 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 26%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,31 (t, J 7,5 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1,55-1,62 (m, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,80 (m, 2H, CH₂); 2,85 (q, J 7,5 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 3,37 (m, 2H, CH₂); 3,63 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 4,27 (s, 3H, CH₃); 7,30 (dd, J 1,2 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,88 (s, 1H, Ar); 7,94 (dd, J 1,6 Hz, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,02 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,25 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,95 (s, 1H, Ar); 9,56 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 402. P.fus.: >250°C.

Ejemplo 89: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-ciclopropil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.

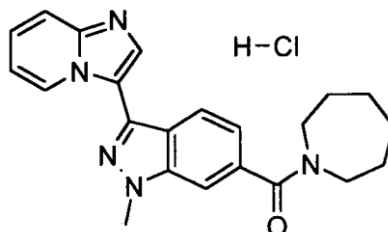


Se obtuvo Ejemplo 89 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 37 y N-metil-hidrazina (60 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 130°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color anaranjado, con un rendimiento del 37%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,83 (m, 2H, CH₂); 1,10 (m, 2H, CH₂); 1,52-1,59 (m, 6H, 3*CH₂); 1,74-1,76 (m, 2H, CH₂); 2,19-2,26 (m, 1H, CH); 3,24 (m, 2H, CH₂); 3,60 (m, 2H, N-CH₂); 4,23 (s, 3H, CH₃); 7,28 (d, J 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,79 (s, 1H, Ar); 7,93 (m, 1H, Ar); 8,16 (m, 1H, Ar); 8,81 (s, 1H, Ar); 9,53 (s, 1H, Ar).

M/Z (M+H)⁺ = 414. P.fus.: > 250°C.

Ejemplo 90: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.

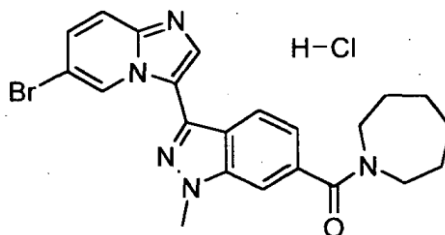


Se aisló Ejemplo 90 como un producto secundario del ejemplo 89 por HPLC preparativa. El precursor del Ejemplo 89 fue un producto secundario del precursor del Ejemplo 90. La co-evaporación con una solución acuosa de HCl 1 N proporciona el producto en forma de un sólido anaranjado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,55-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,74-1,81 (m, 2H, CH₂); 3,36 (m, 2H, CH₂); 3,63 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 4,26 (s, 3H, CH₃); 7,30 (dd, J 1,0 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,59 (t, J 6,9 Hz, 1H, Ar); 7,88 (s, 1H, Ar); 7,95 (t, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 8,05 (d, J 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,27 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,96 (s, 1H, Ar); 9,77 (d, J 6,9 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)⁺ = 374. P.fus.: > 250°C.

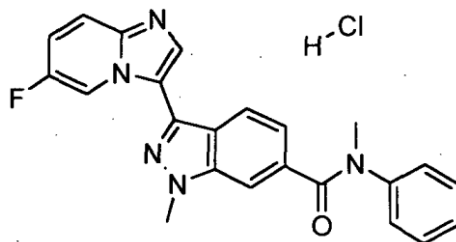
Ejemplo 91: [6-(Azepan-1-il-carbonil)]-1-metil-3[6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-indazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 91 según el procedimiento general VIII, empleando Ejemplo 33 y N-metil-hidrazina (60 equiv.) en DMF y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 60%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,56-1,63 (m, 6H, 3*CH₂); 1,76-1,81 (m, 2H, CH₂); 3,36 (m, 2H, CH₂); 3,63 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 4,27 (s, 3H, CH₃); 7,29 (dd, J 1,2 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,87 (s, 1H, Ar); 7,98 (m, 2H, Ar); 8,28 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,91 (s, 1H, Ar); 9,99 (s, 1H, Ar). M/Z (M⁷⁹Br+H)⁺ = 454.

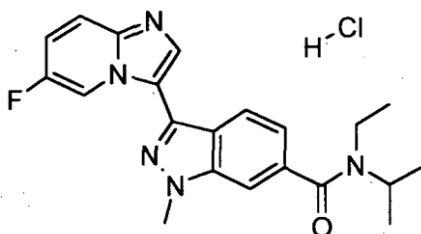
Ejemplo 92: 3-(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,1-dimetil-N-fenil-1H-indazol-6-carboxamida, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 92 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y N-metilanilina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 9%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,43 (s, 3H, CH₃); 4,14 (s, 3H, CH₃); 7,12-7,15 (m, 2H, Ar); 7,24-7,26 (m, 4H, Ar); 7,80 (s, 1H, Ar); 7,89-7,94 (m, 1H, Ar); 7,99-8,04 (m, 2H, Ar); 8,81 (s, 1H, Ar); 9,74-9,76 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 400. P.fus.: > 250 ° C.

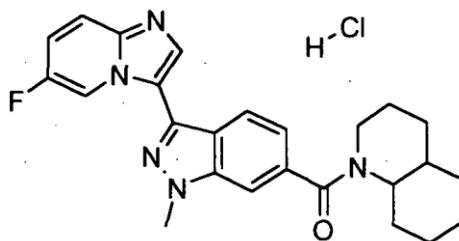
Ejemplo 93: N-Etil-3-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-isopropil-1-metil-1H-indazol-6-carboxamida, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 93 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y N-etilisopropil (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 24%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,15-1,23 (m, 9H, 3*CH₃); 4,26 (s, 3H, CH₃); 7,24-7,27 (m, 1H, Ar); 7,83 (s, 1H, Ar); 7,91-7,96 (m, 1H, Ar); 8,07 (dd, J 5,0 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar); 8,29 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,93 (s, 1H, Ar); 9,80 (dd, J 2,3 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar). Faltan 2 señales (N-CH₂; N-CH) probablemente bajo la señal de H₂O. M/Z (M+H)⁺ = 380. P.fus.: > 250°C.

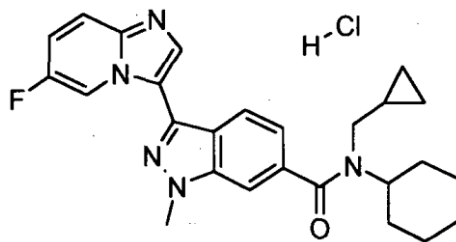
Ejemplo 94: [3-(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-(decahidroquinolin-1-il)-metanona, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 94 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y decahidroquinolina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 17%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,14-1,16 (m, 12H, 6*CH₂); 2,13-2,17 (m, 1H, CH); 3,23-3,28 (m, 1H, CH); 3,35-3,42 (m, 2H, CH₂); 4,24 (s, 3H, CH₃); 7,27 (dd, J 1,1 Hz, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,80 (s, 1H, Ar); 7,89-7,94 (m, 1H, Ar); 8,03 (dd, J 5,0 Hz, J 9,9 Hz, 1H, Ar); 8,23 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,85 (s, 1H, Ar); 9,78 (dd, J 2,3 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 432. P.fus.: 248-249°C.

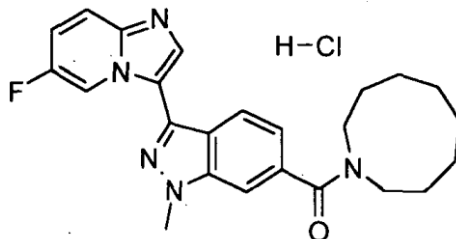
Ejemplo 95: *Ciclohexil-ciclopropil-metil-amida de ácido 3-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico, sal de HCl.*



Se obtuvo Ejemplo 95 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y ciclohexilciclopropilmetilamina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 12%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,34-0,51 (m, 2H, 2*CH); 0,82-1,84 (m, 13H, 3*CH, 5*CH₂); 3,0-3,4 (m, 3H, CH, CH₂); 4,24 (s, 3H, CH₃); 7,25 (dd, J 1,0 Hz, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,78 (s, 1H, Ar); 7,84-7,88 (m, 1H, Ar); 8,01 (dd, J 5,4 Hz, J 9,6 Hz, 1H, Ar); 8,25 (d, J 7,9 Hz, 1H, Ar); 8,83 (s, 1H, Ar); 9,78 (dd, J 2,2 Hz, J 4,6 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 446. P.fus.: 235-245°C.

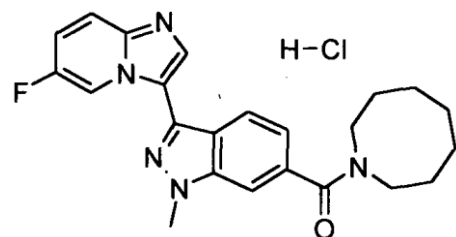
Ejemplo 96: *Azonan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de clorhidrato.*



Se obtuvo Ejemplo 96 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y octametenimina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 26%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,50-1,55 (m, 8H, 4*CH₂); 1,70 (m, 2H, CH₂); 1,84 (m, 2H, CH₂); 3,38 (m, 2H, CH₂); 3,56 (m, 2H, CH₂); 4,23 (s, 3H, CH₃); 7,27 (dd, J 1,0 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,78 (s, 1H, Ar); 7,88-7,93 (m, 1H, Ar); 8,02 (dd, J 5,0 Hz, J 9,9 Hz, 1H, Ar); 8,26 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,85 (s, 1H, Ar); 9,78 (dd, J 2,3 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 420. P.fus.: 240-245°C.

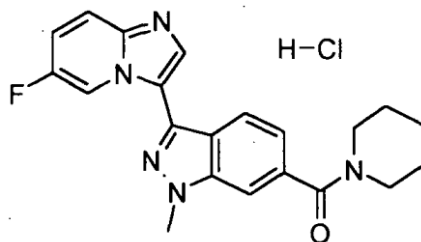
Ejemplo 97: *Azocan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de clorhidrato.*



Se obtuvo Ejemplo 97 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y heptametenimina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 36%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,54-1,60 (m, 8H, 4*CH₂); 1,80 (m, 2H, CH₂); 3,22 (m, 2H, CH₂); 3,60 (t, J 5,9 Hz, 2H, CH₂); 4,27 (s, 3H, CH₃); 7,27 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,84 (s, 1H, Ar); 7,90-7,95 (m, 1H, Ar); 8,05-8,09 (m, 1H, Ar); 8,30 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,92 (s, 1H, Ar); 9,80 (s, 1H, Ar); M/Z (M+H)⁺ = 406. P.fus.: 241-249°C.

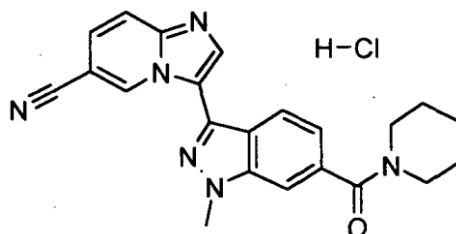
Ejemplo 98: 3-(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indazol, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 98 según el procedimiento general VII, método B, empleando Compuesto 68 y piperidina (5,0 equiv.) en presencia de DIC y calentando mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 28%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,47-1,62 (m, 6H, 3*CH₂); 3,29 (m, 2H, CH₂); 3,62 (m, 2H, CH₂); 4,23 (s, 3H, CH₃); 7,29 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,82 (s, 1H, Ar); 7,94-7,98 (m, 1H, Ar); 8,03-8,06 (m, 1H, Ar); 8,23 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,88 (s, 1H, Ar); 9,80 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 378. P.fus.: > 250°C.

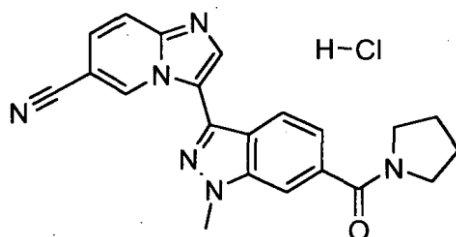
Ejemplo 99: 3-[1-Metil-6-(piperidin-1-il-carbonil)-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 99 según el procedimiento general VII, método F con formación de sal de HCl, empleando Compuesto 67 y piperidina y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C, en forma de un sólido de color blanquecino, con un rendimiento del 77%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,49-1,64 (m, 6H, 3*CH₂); 3,31 (m, 2H, CH₂); 3,64 (m, 2H, CH₂); 4,27 (s, 3H, CH₃); 7,28 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,83-7,85 (m, 2H, Ar); 8,02 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,79 (s, 1H, Ar); 10,16 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 385. P.fus.: > 250°C.

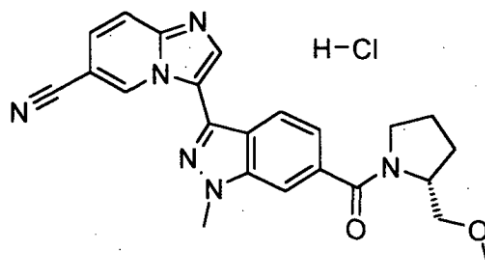
Ejemplo 100: 3-[1-Metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 100 según el procedimiento general VII, método F con formación de sal de HCl, empleando Compuesto 67 y pirrolidina y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C, en forma de sólido de color beige, con un rendimiento del 17%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,83-1,92 (m, 4H, 2*CH₂); 3,39 (m, 2H, N-CH₂); 3,54 (m, 2H, N-CH₂); 4,27 (s, 3H, N-CH₃); 7,41 (dd, J 1,0 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,80 (dd, J 1,4 Hz, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 7,97 (s, 1H, Ar); 8,00 (d, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 8,27 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,76 (s, 1H, Ar); 10,15 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 371.

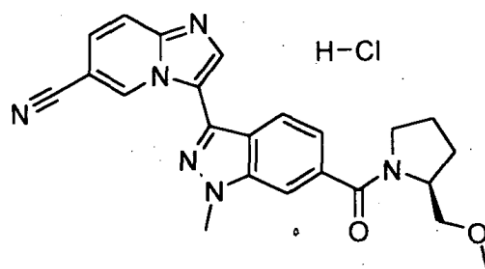
Ejemplo 101: 3-(1-Metil-6-[[[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 101 según el procedimiento general VII, método F con formación de sal de HCl, empleando Compuesto 67 y R-2-metoximetilpirrolidina y calentando mediante irradiación de microondas durante 30 minutos a 120°C, en forma de sólido de color beige, con un rendimiento del 45%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,72-2,06 (m, 4H, 2*CH₂); 2,98 (m, 2H, O-CH₂); 3,34 (m, 3H, O-CH₃); 3,64 (m, 2H, CH₂); 4,20-4,35 (m, 1H, CH); 4,28 (s, 3H, N-CH₃); 7,37 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,81 (dd, J 0,9 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,93 (s, 1H, Ar); 8,00 (d, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,76 (s, 1H, Ar); 10,15 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 415. P.fus.: 230-235°C.

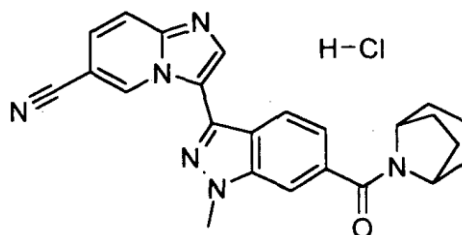
Ejemplo 102: 3-(1-Metil-6-[[[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 102 según el procedimiento general VII, método F con formación de sal de HCl, empleando Compuesto 67 y S-2-metoximetilpirrolidina y calentando mediante irradiación de microondas durante 15 minutos a 130°C, en forma de sólido de color beige, con un rendimiento del 9%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,72-2,06 (m, 4H, 2*CH₂); 2,98 (m, 2H, O-CH₂); 3,34 (m, 3H, O-CH₃); 3,64 (m, 2H, CH₂); 4,20-4,35 (m, 1H, CH); 4,28 (s, 3H, N-CH₃); 7,37 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,81 (dd, J 0,9 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,93 (s, 1H, Ar); 8,00 (d, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,76 (s, 1H, Ar); 10,15 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 415.

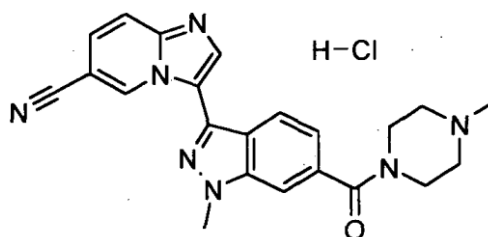
Ejemplo 103: 3-[6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-1-metil-1H-indazol-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 103 según el procedimiento general VII, método E, empleando Compuesto 69, 8-azabicyclo[3.2.1]octano sal de HCl (5 equiv.) y DBU (5 equiv.). La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de sólido de color beige.

M/Z (M+H)⁺ = 411.

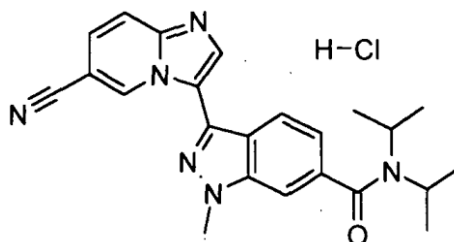
Ejemplo 104: 3-{1-Metil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]}-1H-indazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 104 según el procedimiento general VII, método F con formación de sal de HCl, empleando Compuesto 67 y N-metilpiperazina y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 120°C, en forma de sólido de color beige, con un rendimiento del 33%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 2,80 (m, 3H, N-CH₃); 3,12 (m, 2H, CH₂); 4,20-4,35 (m, 1H, CH); 4,26 (s, 3H, N-CH₃); 7,37 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,77 (d, J 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,93 (s, 1H, Ar); 7,98 (d, J 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,34 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,76 (s, 1H, Ar); 10,13 (s, 1H, Ar); 11,14 (s ancho, intercambio con D₂O, 1H, NH). Faltan señales de 6 protones (probablemente bajo la señal de HOD). M/Z (M+H)⁺ = 400.

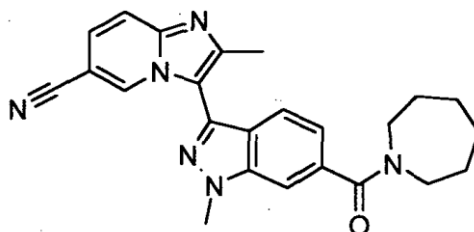
Ejemplo 105: Diisopropilamida de ácido 3-(6-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico, sal de clorhidrato.



Se obtuvo Ejemplo 105 según el procedimiento general VII, método E, empleando Compuesto 69 y diisopropilamina. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de sólido de color beige.

M/Z (M+H)⁺ = 401.

Ejemplo 106: 2-Metil-3-[1-metil-6-(azepan-1-il-carbonil)-1H-indazol-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo.



Se obtuvo Ejemplo 106 según el procedimiento general VII, método F sin formación de sal de HCl, empleando Compuesto 71 y hexametilénimina y calentando mediante irradiación de microondas durante 10 minutos 120°C dos veces, en forma de sólido de color beige, con un rendimiento del 78%.

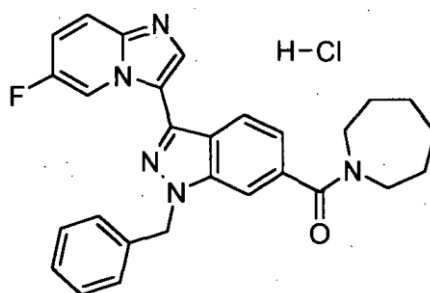
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,63-1,76 (m, 6H, 3*CH₂); 1,90-1,95 (m, 2H, CH₂); 2,79 (s, 3H, CH₃); 3,44 (m, 2H, CH₂); 3,77 (m, 2H, CH₂); 4,30 (s, 3H, N-CH₃); 7,33 (m, 1H, Ar); 7,64 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,66 (s, 1H, Ar); 7,70 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J 8,7 Hz, 1H, Ar); 9,23 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 413.

Procedimiento general IX: alquilaciones/acilaciones de indazoles.

En condiciones anhidras, a una disolución de compuestos **AF** (con R₆ = H; 1,0 equiv.) en DMF, enfrida en un baño de hielo, se añadió NaH (2,0 equiv.). Se agitó el anión durante 15 minutos, y después se añadió el derivado de haluro (2,0 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante 16 horas. Se hidrolizó con agua la mezcla de reacción, y se extrajo con AcOEt. Se lavó con salmuera (10 mL) la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida.

Los Ejemplos deseados fueron purificados mediante cromatografía ultrarrápida, precipitación o HPLC preparativa.

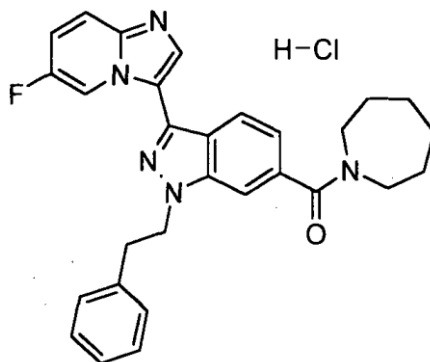
Ejemplo 107: Azepan-1-il-[1-bencil-3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 107 según el procedimiento general IX, empleando Ejemplo 78 y bromuro de bencilo, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 1% de MeOH en CH₂Cl₂). Se disolvió el residuo en HCl 1,25 N en MeOH. Se concentró la disolución para proporcionar Ejemplo 107 en forma de un sólido de color pardo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,45-1,78 (m ancho, 8H, 4*CH₂); 3,26 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 3,61 (t, J 5,9 Hz, 2H, N-CH₂); 5,93 (s, 2H, N-CH₂); 7,29-7,39 (m, 6H, Ar); 7,92 (s, 1H, Ar); 7,98 (m, 1H, Ar); 8,10 (dd, J 5,0 Hz, J 10,0 Hz, 1H, Ar); 8,31 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,94 (s, 1H, Ar); 9,81 (dd, J 2,4 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 468. P.fus.: 134-135°C.

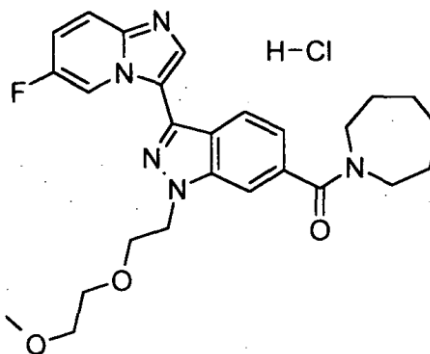
Ejemplo 108: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-fenetil-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 108 según el procedimiento general IX, empleando Ejemplo 78 y 2-bromoetilbenceno, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 2% de MeOH en CH₂Cl₂). Se disolvió el residuo en HCl acuoso 1N. Se concentró la disolución para proporcionar Ejemplo 108 como un sólido de color pardo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,53-1,62 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,74-1,78 (m ancho, 2H, CH₂); 3,26 (m, 2H, N-CH₂); 3,61 (m, 2H, N-CH₂); 4,92 (t, J 6,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,10-7,20 (m, 5H, Ar); 7,24 (dd, J 1,0 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,78 (s, 1H, Ar); 7,99 (m, 1H, Ar); 8,09 (dd, J 4,9 Hz, J 9,9 Hz, 1H, Ar); 8,26 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,94 (s, 1H, Ar); 9,49 (m, 1H, Ar). Falta 1 señal (2H), probablemente bajo la señal de H₂O. M/Z (M+H)⁺ = 482. P.fus.: 139-140°C.

Ejemplo 109: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.

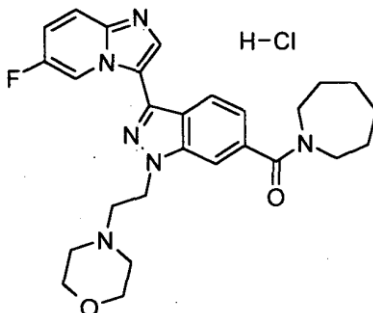


Se obtuvo Ejemplo 109 según el procedimiento general IX, empleando Ejemplo 78 y 1-bromo-2(2-metoxi-metoxi)etano], y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂). Se disolvió el residuo en HCl acuoso 1N. Se concentró la disolución para proporcionar Ejemplo 109 en forma de un sólido de color verde.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,55-1,62 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,80 (m ancho, 2H, CH₂); 3,10 (s, 3H, O-CH₃); 3,31-3,38 (m, 6H, N-CH₂ + 2 O-CH₂); 3,63 (m, 2H, N-CH₂); 3,95 (t, J 5,1 Hz, 2H, O-CH₂); 4,82 (t, J 5,1 Hz, 2H, N-CH₂); 7,29 (dd, J 1,1 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,90 (s, 1H, Ar); 8,00 (m, 1H, Ar); 8,10 (dd, J 5,1 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar);

8,27 (d, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,98 (s, 1H, Ar); 9,82 (dd, J 2,2 Hz, J 4,6 Hz, 1H, Ar). M/Z $(M+H)^+ = 480$. P.fus.: 159-165°C.

Ejemplo 110: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.

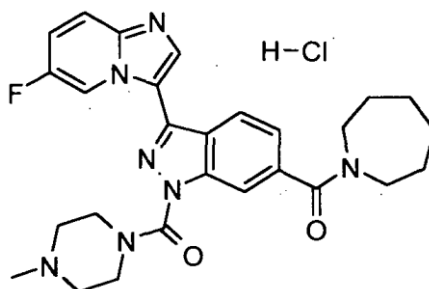


5

Se obtuvo Ejemplo 110 según el procedimiento general IX, empleando Ejemplo 78 y 4-(2-yodoetil)morfolina, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2). La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 31%.

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,56-1,63 (m ancho, 6H, $3*CH_2$); 1,76-1,81 (m ancho, 2H, CH_2); 3,25-3,35 (m, 6H, $3*CH_2$); 3,63 (m, 2H, CH_2); 3,77 (m, 4H, CH_2); 3,99 (m, 2H, CH_2); 5,12 (m, 2H, CH_2); 7,29-7,32 (m, 1H, Ar); 7,72-7,83 (m, 1H, Ar); 7,97-8,00 (m, 2H, Ar); 8,32 (m, 1H, Ar); 8,78 (s ancho, 1H, Ar); 9,70 (s ancho, 1H, Ar); 11,0-11,8 (s ancho, 1H (intercambio con D_2O), NH). M/Z $(M+H)^+ = 491$. P.fus.: 230-245°C.

15 Ejemplo 111: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-indazol-6-il]-metanona, sal de HCl.



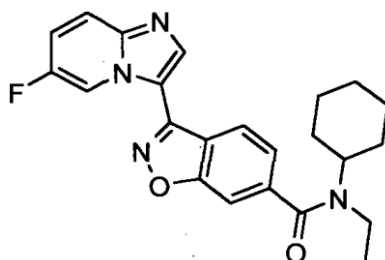
Se obtuvo Ejemplo 111 según el procedimiento general IX, empleando Ejemplo 78 y cloruro de 4-metilpiperazincarbonilo (4,0 equiv.). Se calentó la reacción mediante irradiación de microondas durante 30 minutos a 150°C en lugar de a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue hidrolizada con solución saturada de $NaHCO_3$ en lugar de agua. La purificación por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 3% de MeOH en CH_2Cl_2), seguida de HPLC preparativa y después co-evaporación en HCl 1M, proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige.

25 1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,55-1,62 (m ancho, 6H, $3*CH_2$); 1,75-1,80 (m ancho, 2H, CH_2); 2,46 (s, 3H, N- CH_3); 3,08-3,12 (m, 2H, N- CH_2); 3,22-3,26 (m, 2H, N- CH_2); 3,61-3,67 (m, 4H, (N- CH_2) $_2$); 4,72 (m, 2H, N- CH_2); 7,28 (dd, J 0,9 Hz, J 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,90 (s, 1H, Ar); 7,96 (m, 1H, Ar); 8,08 (dd, J 4,9 Hz, J 9,9 Hz, Ar); 8,25 (d, J 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,92 (s, 1H, Ar); 9,77 (m, 1H, Ar). Falta 1 señal (2H), probablemente bajo la señal de H_2O . M/Z $(M+H)^+ = 504$. P.fus.: 193-199°C.

Procedimiento general X: Formación de Ejemplos **AG** desde fluorocetonas **AC** (en el Esquema 5).

30 A una disolución de fluorocetona **AC** (1,0 equiv.) en THF anhidro se añadieron acetona-oxima (1,1 equiv.) y terc-butoxido de sodio (1,1 equiv.). Se calentó a 70°C durante una noche la suspensión resultante. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y con salmuera. Se secó sobre $MgSO_4$ la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida. El residuo, en EtOH:HCl acuoso 1,5 M (1:1), fue calentado mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt la mezcla de reacción. Se lavó la capa orgánica con NaOH 1N, con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Los Ejemplos deseados fueron purificados mediante cromatografía ultrarrápida, precipitación o HPLC preparativa.

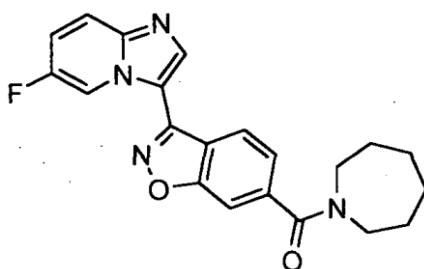
Ejemplo 112: Ciclohexil-etil-amida de ácido 3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzo[d]isoxazol-6-carboxílico.



Se obtuvo Ejemplo 112 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 21. La trituración en DMSO proporcionó el producto en forma de un sólido blanco.

$M/Z (M+H)^+ = 407$.

- 5 Ejemplo 113: Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzo[d]isoxazol-6-il]-metanona.

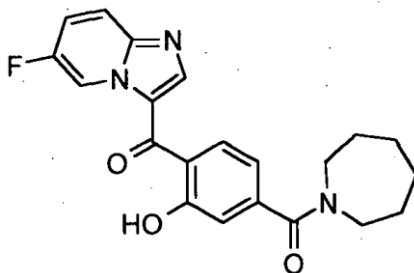


Se obtuvo Ejemplo 113 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 27. La trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 27%.

P.fus.: 218-219°C.

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,64 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,73-1,80 (m ancho, 2H, CH₂); 3,62 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,48 (d, J 7,9 Hz, 1H, Ar); 7,69 (m, 1H, Ar); 7,92 (s, 1H, Ar); 7,97 (m, 1H, Ar); 8,52 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,91 (s, 1H, Ar); 9,40 (m, 1H, Ar). N-CH₂ bajo el pico de agua. $M/Z (M+H)^+ = 379$.

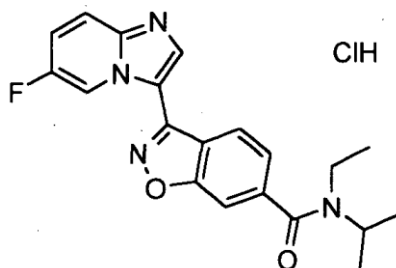
Ejemplo 114: [4-(Azepan-1-il-carbonil)-2-hidroxifenil](6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



- 15 Se aisló Ejemplo 114 como un producto secundario del Ejemplo 113. Se acidificó a pH 1 la capa acuosa básica del Ejemplo 113, y después se extrajo con AcOEt. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. Se trituró el residuo en Et₂O para proporcionar Ejemplo 114 en forma de un sólido anaranjado con un rendimiento del 10%.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,56-1,62 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,70-1,7 (m ancho, 2H, CH₂); 3,36 (m, 2H, N-CH₂); 3,67 (m, 2H, N-CH₂); 6,89-6,93 (m, 2H, Ar); 7,82 (ddd, J 2,6 Hz, J 7,6 Hz, J 10,1 Hz, 1H, Ar); 7,98 (dd, J 5,1 Hz, J 9,9 Hz, 1H, Ar); 8,15 (s, 1H, Ar); 9,65 (dd, J 2,4 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar); 10,36 (s, intercambio con D₂O, 1H, Ar). $M/Z (M+H)^+ = 382$.

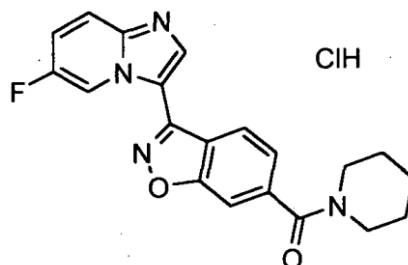
Ejemplo 115: *N*-Etil-3-(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-*N*-isopropil-1,2-bencisoxazol-6-carboxamida, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 115 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 75. La purificación por HPLC preparativa seguida de co-evaporación en HCl 1M proporcionó el producto en forma de un sólido de color anaranjado, con un rendimiento del 26%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 0,98-1,33 (m, 9H, 3*CH₃); 3,39 (m, 2H, N-CH₂); 3,71 (m, H, N-CH); 7,48 (d, J 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,83 (m, 1H, Ar); 7,94 (s, 1H, Ar); 8,05 (dd, J 5,2 Hz, J 10,0 Hz, 1H, Ar); 8,52 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 9,04 (s, 1H, Ar); 9,46 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 367. P.fus.: 219-225°C.

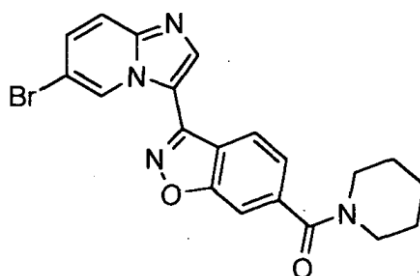
Ejemplo 116: 3-(6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 116 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 76. Al material bruto disuelto en CH₂Cl₂ y filtrado a través de un lecho de Celite, se añadió HCl en Et₂O. Se filtró Ejemplo 116, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo presión reducida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,49-1,69 (m, 6H, 3*CH₂); 3,27 (m, 2H, N-CH₂); 3,64 (m, 2H, N-CH₂); 7,52 (d, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,83 (m, 1H, Ar); 7,94 (s, 1H, Ar); 8,05 (dd, J 5,2 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar); 8,52 (d, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 9,04 (s, 1H, Ar); 9,46 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 365. P.fus.: 203-205°C.

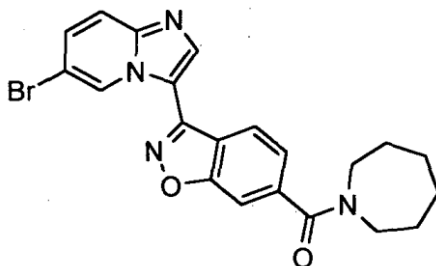
Ejemplo 117: 3-(6-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol.



Se obtuvo Ejemplo 117 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 77. La trituración en Et₂O proporcionó el Ejemplo en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 60%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51-1,80 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 3,40 (s ancho, 2H, N-CH₂); 3,82 (s ancho, 2H, N-CH₂); 7,51 (dd, J 2,0 Hz, J 6,5 Hz, 1H, Ar); 7,53 (dd, J 1,6 Hz, J 7,3 Hz, 1H, Ar); 7,74 (m, 2H, Ar); 8,10 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,48 (s, 1H, Ar); 9,69 (s, 1H, Ar). M/Z (M⁷⁹Br+H)⁺ = 425.

Ejemplo 118: 6-(Azepan-1-il-carbonil)-3-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,2-bencisoxazol.



Se obtuvo Ejemplo 118 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 33. La trituración en Et₂O proporcionó el Ejemplo en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 60%.

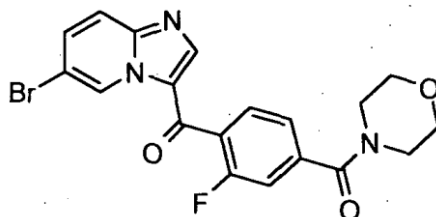
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,58-1,71 (m, 6H, 3*CH₂); 1,92 (m, 2H, CH₂); 3,42 (m, 2H, N-CH₂); 3,77 (m, 2H, N-CH₂); 7,51 (m, 2H, Ar); 7,73 (m, 2H, Ar); 8,10 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,47 (s, 1H, Ar); 9,69 (s, 1H, Ar). M/Z (M^[79Br]+H)⁺ = 439.

Compuesto 72: Acido 4-[(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-3-fluorobenzoico.

Se obtuvo Compuesto 72 según el procedimiento general VI partiendo de Compuesto 65 en THF y agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, en forma de un sólido de color verde claro, con un rendimiento del 84%.

M/Z (M^[79Br]+H)⁺ = 363.

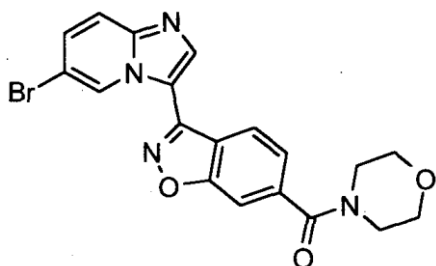
Ejemplo 119: (6-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)[2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]metanona.



Se obtuvo Ejemplo 119 según el procedimiento general VII, método E, empleando Compuesto 72 y morfolina, sin purificación. Se aisló Ejemplo 119 con un rendimiento del 76%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 3,31-3,71 (m, 8H, 2*O-CH₂, 2*N-CH₂); 7,41 (dd, J 1,3 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,49 (dd, J 0,9 Hz, J 10,2 Hz, 1H, Ar); 7,76 (d, J 7,4 Hz, 1H, Ar); 8,93 (m, 2H, Ar); 8,25 (d, J 1,4 Hz, 1H, Ar); 9,77 (m, 1H, Ar). M/Z (M^[79Br]+H)⁺ = 432.

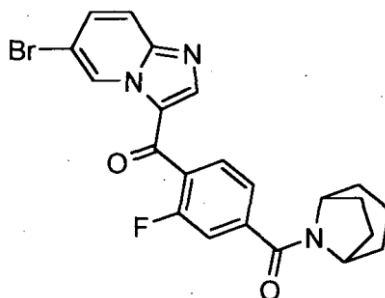
Ejemplo 120: 3-(6-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(morfolin-4-carbonil)-1,2-bencisoxazol.



Se obtuvo Ejemplo 120 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 119. La precipitación tras la hidrólisis proporcionó el Ejemplo en forma de un sólido de color pardo, con un rendimiento del 33%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,31-3,71 (m, 8H, 2*O-CH₂, 2*N-CH₂); 7,43 (m, 2H, Ar); 7,65 (m, 2H, Ar); 8,01 (d, J 8,0 Hz, 1H, Ar); 8,37 (s, 1H, Ar); 9,51 (s, 1H, Ar). M/Z (M^[79Br]+H)⁺ = 427.

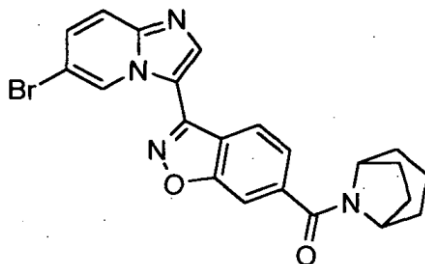
Ejemplo 121: [4-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-carbonil)-2-fluorofenil](6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.



Se obtuvo Ejemplo 121 según el procedimiento general VII, método E, empleando Compuesto 72, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, sal de HCl, (5 equiv.) y DBU (5 equiv.) sin purificación. Se aisló Ejemplo 121 con un rendimiento del 41%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-2,00 (m, 10H, 5^*CH_2); 3,98 (m, 1H, N-CH); 4,76 (m, 1H, N-CH); 7,28 (dd, J 0,6 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar); 7,33 (dd, J 1,1 Hz, J 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,56-7,61 (m, 2H, Ar); 7,65 (d, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,01 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 9,88 (m, 1H, Ar). M/Z ($[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$) = 456.

Ejemplo 122: 6-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-carbonil)-3-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,2-bencisoxazol.



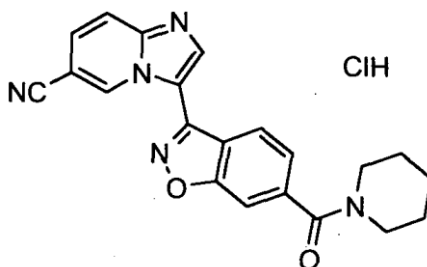
Se obtuvo Ejemplo 122 según el procedimiento general X, empleando Ejemplo 121. La trituración en Et_2O proporcionó el Ejemplo en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 73%.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,39-1,97 (m, 10H, 5^*CH_2); 3,96 (m, 1H, N-CH); 4,80 (m, 1H, N-CH); 7,43 (m, 1H, Ar); 7,51 (d, J 8,0 Hz, 1H, Ar); 7,64 (d, J 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,73 (s, H, Ar); 8,01 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,38 (s, 1H, Ar); 9,60 (s, 1H, Ar). M/Z ($[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$) = 451.

Procedimiento general XI: cianación de imidazo[1,2-a]piridina

A una disolución de derivados de bromo-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 equiv.) en DMF se añadieron, bajo atmósfera inerte, cianuro de cinc (1,1 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5%). Se calentó la mezcla resultante mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 130°C (la potencia máxima tolerada fue 70 W). Se hidrolizó con disolución 1N de HCl la mezcla de reacción turbia de color amarillo, y después se extrajo con Et_2O . Se enfrió la capa acuosa en un baño de hielo, y se añadió NaOH sólido hasta que el pH fue superior a 10. Se extrajo con AcOEt la capa acuosa básica resultante. Se lavó con salmuera la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. Al residuo disuelto en CH_2Cl_2 y filtrado a través de un lecho de Celite, se añadió HCl en Et_2O . Se filtraron los Ejemplos deseados, se lavaron con CH_2Cl_2 y se secaron bajo presión reducida.

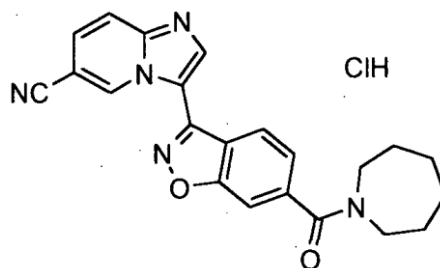
Ejemplo 123: 3-[6-(Piperidin-il-carbonil)-1,2-bencisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 123 según el procedimiento general XI, empleando Ejemplo 116, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 35%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,48-1,62 (m, 6H, 3^*CH_2); 3,26 (m, 2H, N- CH_2); 7,50 (m, 1H, Ar); 7,83-8,02 (m, 3H, Ar); 8,50 (m, 1H, Ar); 9,00 (m, 1H, Ar); 9,87 (s, 1H, Ar). N- CH_2 bajo el pico de agua. M/Z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 372.

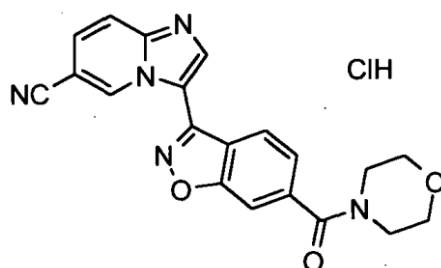
Ejemplo 124: 3-[6-(Azepan-1-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 124 según el procedimiento general XI, empleando Ejemplo 118, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 80%.

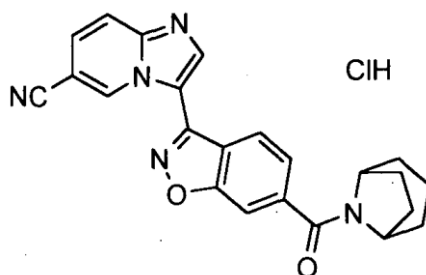
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,59-1,62 (m, 6H, 3*CH₂); 1,75-1,79 (m, 2H, CH₂); 3,31 (m, 2H, N-CH₂); 3,63 (m, 2H, N-CH₂); 7,51 (dd, J 0,9 Hz, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,85 (dd, J 1,6 Hz, J 9,4 Hz, 1H, Ar); 7,96 (s, 1H, Ar); 8,05 (d, J 9,4 Hz, 1H, Ar); 8,52 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 9,01 (s, 1H, Ar); 9,88 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 386. P.fus.: 234-235°C.

Ejemplo 125: 3-[6-(Morfolin-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de HCl.



- 10 Se obtuvo Ejemplo 125 según el procedimiento general XI, empleando Ejemplo 119, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 37%.
M/Z (M+H)⁺ = 374.

Ejemplo 126: 3-[6-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-carbonil)-1,2-bencisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo, sal de HCl.



- 15 Se obtuvo Ejemplo 126 según el procedimiento general XI, empleando Ejemplo 121, en forma de un sólido de color beige, con un rendimiento del 14%.
20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,39-2,03 (m, 10H, 5*CH₂); 3,91 (m, 1H, N-CH); 4,64 (m, 1H, N-CH); 7,59 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,85 (dd, J 1,5 Hz, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,00 (s, 1H, Ar); 8,05 (d, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,53 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 9,01 (s, 1H, Ar); 9,88 (s, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 398.

Compuesto 73: 4-Amino-N-ciclohexil-N-etil-3-hidroxi-benzamida.

Se añadió Pd/C al 10% en peso (100 mg) a una disolución de Compuesto 30 (1,1 g) en etanol (10 mL). Se purgó con hidrógeno la mezcla de reacción y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 48 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración sobre Celite, y se lavó con EtOH. Se concentró bajo presión reducida el filtrado para dar el producto en forma de una espuma de color púrpura (735 mg, 74%).

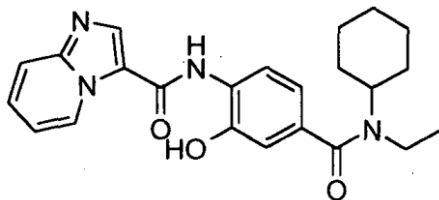
M/Z (M+H)⁺ = 263.

Compuesto 74: 3-Amino-N-ciclohexil-N-etil-4-hidroxi-benzamida.

Se obtuvo Compuesto 74 según el procedimiento descrito para el Compuesto 73, partiendo de Compuesto 31, en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 52%.

M/Z (M+H)⁺ = 263.

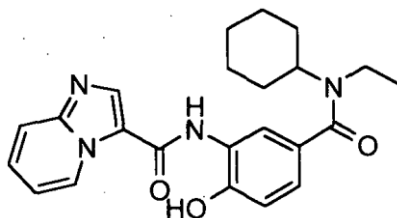
5 Ejemplo 127: [4-(Ciclohexil-etil-carbamoyl)-2-hidroxi-fenil]-amida de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico



A una disolución de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (250 mg) en DMF (7 mL), se añadió EDCI (443 mg, 1,5 equiv.), HOBt (312 mg, 1,5 equiv.), DIPEA (805 µL, 3,0 equiv.) y Compuesto 73 (404 mg, 1,0 equiv.). Se agitó a temperatura ambiente la mezcla resultante, durante una noche. Se diluyó con AcOEt (15 mL) la mezcla de reacción, se lavó con HCl 1M (2*10 mL) y agua (2*10 mL). Se saturaron con NaHCO₃ las capas acuosas combinadas, y se extrajeron con AcOEt (2*10 mL). Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (9,3 mg, rendimiento <5%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,11-1,79 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,33 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 6,81 (dd, J 1,9 Hz, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 6,90 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 7,20 (m, 1H, Ar); 7,55 (m, 1H, Ar); 7,75-7,78 (m, 2H, Ar); 8,56 (s, 1H, Ar); 9,36 (s ancho, 1H, NH); 9,47 (m, 1H, Ar). Señal de N-CH bajo el pico de agua. M/Z (M+H)⁺ = 407.

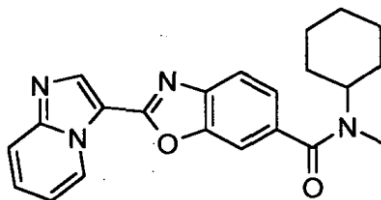
Ejemplo 128: [5-(Ciclohexil-etil-carbamoyl)-2-hidroxi-fenil]-amida de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico.



Se obtuvo Ejemplo 128 según el procedimiento descrito para el Ejemplo 127, empleando Compuesto 74. La reacción se había completado al cabo de 48 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt la mezcla de reacción, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2% a 7% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (rendimiento <5%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,11-1,79 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,35 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,78 (m ancho, 1H, N-CH); 6,97-7,05 (m, 2H, Ar); 7,20 (t, J 7,0 Hz, 1H, Ar); 7,55 (m, 1H, Ar); 7,72 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar); 7,77 (m, 1H, Ar); 8,56 (s, 1H, Ar); 9,37 (s ancho, 1H, NH); 9,46 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 407.

Ejemplo 129: Ciclohexil-etil-amida de ácido 2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-benzoxazol-6-carboxílico.

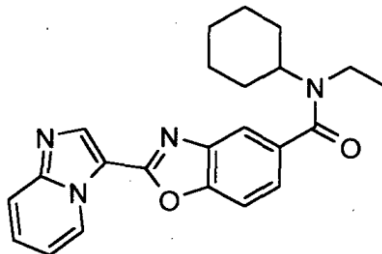


A una disolución de Ejemplo 127 (55 mg) en THF anhidro (1 mL) se añadieron trifenilfosfina (93 mg, 2,7 equiv.) y DIAD (130 µL, 5,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con AcOEt (5 mL), se lavó con agua (2*5 mL), y se extrajo con HCl 1M (2*4 mL). Se saturaron con NaHCO₃ las capas acuosas ácidas, y se extrajeron con AcOEt (2*5 mL). Se lavaron con salmuera (5 mL) las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1% a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de trituración en MeOH proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (11 mg, 21%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,07-1,81 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,38 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,69 (s ancho, 1H,

N-CH); 7,33-7,39 (m, 2H, Ar); 7,61 (m, 1H, Ar); 7,72 (s, 1H, Ar); 7,85 (m, 2H, Ar); 8,53 (s, 1H, Ar); 9,60 (m, 1H, Ar). $M/Z (M+H)^+ = 389$. P.fus.: 203 - 206°C.

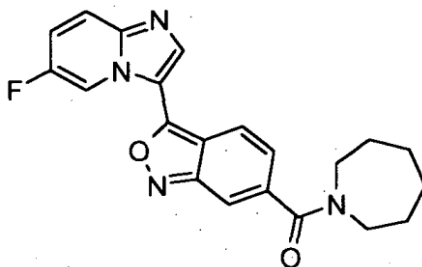
Ejemplo 130: *Ciclohexil-etil-amida de ácido 2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-benzoxazol-5-carboxílico.*



- 5 Se obtuvo Ejemplo 130 según el procedimiento descrito para el Ejemplo 129, partiendo de Ejemplo 128. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH_2Cl_2) seguida de trituración en AcOEt proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 32%.

1H -RMN (400 MHz, DMSO): 0,83-1,83 (m, 13H, $5*CH_2 + CH_3$); 4,12 (s ancho, 1H, N-CH); 7,34-7,40 (m, 2H, Ar); 7,63 (m, 1H, Ar); 7,75 (s, 1H, Ar); 7,84 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,90 (m, 1H, Ar); 8,57 (s, 1H, Ar); 9,59 (m, 1H, Ar). N-CH₂ bajo el pico de agua. $M/Z (M+H)^+ = 389$.

Ejemplo 131: *Azepan-1-il-[3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzo[c]isoxazol-6-il]-metanona.*



- 15 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 29 (80 mg) en ácido acético (800 μ L). Se hidrolizó la mezcla de reacción con HCl 1M (2 mL) y se concentró a un volumen mínimo. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (8,1 mg, 11%).

1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,63 (m ancho, 6H, $3*CH_2$); 1,71-1,78 (m ancho, 2H, CH₂); 3,59 (t, J 5,7 Hz, 2H, N-CH₂); 7,08 (dd, J 0,9 Hz, J 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,65 (s, 1H, Ar); 7,71 (m, 1H, Ar); 7,95 (m, 1H, Ar); 8,21 (m, 1H, Ar); 8,80 (s, 1H, Ar); 9,23 (m, 1H, Ar). N-CH₂ bajo el pico de agua. $M/Z (M+H)^+ = 379$.

- 20 Compuesto 75: *6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridina.*

A una disolución de 2-amino-5-fluoropiridina (10 g) en etanol (200 mL) se añadió una disolución de cloroacetaldehído al 50% en agua (56 mL, 4,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas, después se concentró hasta 100 mL bajo presión reducida. Se diluyó en AcOEt (100 mL) el residuo, y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2*150 mL). Se saturó con NaHCO₃ la capa acuosa combinada, y se extrajo de nuevo con AcOEt (2*100 mL). Se lavaron con salmuera (100 mL) las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2,5% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema (8,7 g, 72%). $M/Z (M+H)^+ = 137$.

Compuesto 76: *6-Fluoro-3-nitro-imidazo[1,2-a]piridina.*

- 30 A una disolución de Compuesto 75 (2,0 g) en ácido sulfúrico de 96% (7,5 mL, 10,0 equiv.) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota ácido nítrico de 93% (2,5 mL, 4,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y después se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (30 mL). Se basificó la mezcla con NaOH 6M (60 mL). Se separó por filtración un sólido, se lavó con agua (3*10 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,1 g, 81%).
- 35 $M/Z (M+H)^+ = 182$.

Compuesto 77: *6-Fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina.*

A una disolución de Compuesto 76 (1,8 g) en etanol (20 mL) se añadió cloruro de estaño(II) (9,7 g, 5,0 equiv.). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se hidrolizó la mezcla con NaOH al 30% (30 mL). Se separó por filtración una porción insoluble. Se extrajo el filtrado con AcOEt

(3*20 mL), se lavaron con salmuera (20 mL) las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2,5% a 6% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema (820 mg, 53%).
M/Z (M+H)⁺ = 152.

5 Compuesto 78: *N*-(6-Fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-formamida.

A una disolución de Compuesto 77 (450 mg) en ácido fórmico (6 mL) se añadió anhídrido acético (2 mL, 7,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se hidrolizó con agua (30 mL) y se basificó con K₂CO₃. Apareció un sólido, que fue separado por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color crema (357 mg, 66%).

10 M/Z (M+H)⁺ = 180.

Compuesto 79: *Azepan-1-il*-[4-(6-fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilamino)-3-nitro-fenil]-metanona.

A una disolución de Compuesto 78 (475 mg) en DMF anhidro (5 mL), se añadió dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite (150 mg, 1,4 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se añadió una disolución de Compuesto 32 (650 mg, 0,9 equiv.) en DMF anhidro (1 mL). Se calentó a 100°C durante 45 minutos la mezcla oscura resultante. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con AcOEt (10 mL) y se extrajo con HCl 1M (2*10 mL). Se lavaron con AcOEt (10 mL) las capas acuosas combinadas, se basificaron con gránulos de NaOH (900 mg) y se extrajeron con AcOEt (3*10 mL). Se lavaron con salmuera (10 mL) los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (3% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado (850 mg, 85%).

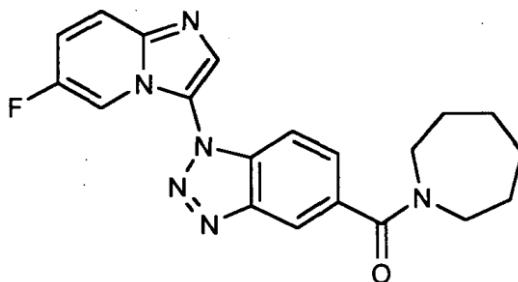
20 M/Z (M+H)⁺ = 398.

Compuesto 80: [3-Amino-4-(6-fluoro-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilamino)-fenil]-azepan-1-il-metanona.

Se añadió Pd/C al 10% en peso (150 mg) a una disolución de Compuesto 79 (850 mg) en AcOEt (8,5 mL). Se purgó la mezcla con hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración sobre Celite, y se lavó con AcOEt, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 4% a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un aceite anaranjado (400 mg, 51%).

25 M/Z (M+H)⁺ = 368.

Ejemplo 132: 5-(*Azepan-1-il*carbonil)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-benzotriazol.



30 A una disolución de compuesto 80 (184 mg) en ácido acético (1,5 mL) se añadió nitrito de sodio (38 mg, 1,1 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2*15 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2% a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema (84 mg, 44%).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,51-1,64 (m ancho, 6H, 3*CH₂); 1,74-1,81 (m ancho, 2H, CH₂); 3,38 (ancho, 2H, N-CH₂); 3,62 (t, J 5,8 Hz, 2H, N-CH₂); 7,55-7,69 (m, 3H, Ar); 7,90 (m, 1H, Ar); 8,21 (s, 1H, Ar); 8,27 (m, 1H, Ar); 8,48 (m, 1H, Ar). M/Z (M+H)⁺ = 379. P.fus.: 160-166°C.

Compuesto 81: *Acido 1H-indol-6-carboxílico*.

40 A una disolución de indol-6-carboxilato de metilo (3,0 g) en MeOH (34 mL) se añadió una disolución acuosa 3M de LiOH (17 mL, 3,0 equiv.). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, y después se enfrió a 0°C, se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con HCl 12 M (5 mL). Se extrajo la mezcla con AcOEt (3*30 mL). Se lavaron con salmuera (30 mL) las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo (2,3 g, 85%).

45 M/Z (M+H)⁺ = 162.

Compuesto 82: *Azepan-1-il-(1H-indol-6-il)-metanona*

Se obtuvo Compuesto 82 según el procedimiento general II, método A, partiendo de Compuesto 81 y hexametenilimina (3,0 equiv.), y empleando EDCI como agente copulante. Se calentó la reacción a 80°C durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 2% a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) seguida de trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de sólido blanco, con un rendimiento del 27%.

M/Z (M+H)⁺ = 243.

Compuesto 83: *Azepan-1-il-(3-bromo-1H-indol-6-il)-metanona*.

A una disolución de Compuesto 82 (630 mg) en DMF anhidro (6 mL) enfriada a 0°C, se añadió bromo (148 µL, 1,1 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos, después se diluyó con AcOEt (10 mL) y se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (10 mL), con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. La trituración en Et₂O proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 96%.

M/Z (M[⁷⁹Br]+H)⁺ = 321

Compuesto 84: *Azepan-1-il-(1-bencenosulfonil-3-bromo-1H-indol-5-il)-metanona*.

A una disolución de Compuesto 83 (150 mg) en DMF anhidro (2 mL) enfriada a 0°C y bajo corriente de argón, se añadió dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite (30 mg, 1,6 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. Tras enfriar a 0°C, se añadió cloruro de bencilsulfonilo (90 µL, 1,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 15 minutos más. Después se hidrolizó con HCl 1M (3 mL) la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (5 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (3 mL), con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 20% a 80% de AcOEt en ciclohexano) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 54%.

M/Z (M[⁷⁹Br]+H)⁺ = 461

Compuesto 85: *Azepan-1-il-(1-bencenosulfonil-3-ácido borónico-indol-6-il)-metanona*.

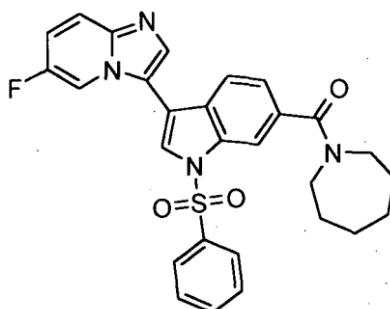
A una disolución del bromoindol 84 (90 mg) en THF anhidro (2 mL) enfriada a -78°C y bajo corriente de argón, se añadió gota a gota n-BuLi 1,6 M en hexanos (136 µL, 1,1 equiv.). Se agitó a -78°C la mezcla de reacción durante 30 minutos, y después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (68 µL, 1,5 equiv.). Se agitó a -78°C la mezcla de reacción durante 30 minutos más, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Se hidrolizó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1,5 mL) y se extrajo con AcOEt (1,5 mL). Se lavó la capa orgánica con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1,5 mL), con salmuera (1,5 mL), se secó sobre Na₂SO₂ y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1% a 4% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 13%.

M/Z (M+H)⁺ = 427.

Compuesto 86: *6-Fluoro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina*.

A una disolución de Compuesto 75 (1,0 g) en CCl₄ (10 mL), bajo corriente de argón, se añadieron N-yodosuccinimida (1,9 g, 1,2 equiv.) y 1,1'-azabis(ciclohexanocarbonitrilo) (72 mg, 0,04 equiv.). Se irradió la mezcla de reacción con una lámpara de 100 vatios durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración una porción insoluble, y se lavó con CCl₄. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía ultrarrápida (de 10% a 30% de AcOEt en ciclohexano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (430 mg, 22%).

M/Z (M+H)⁺ = 263.

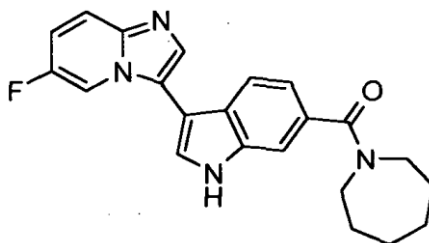
Ejemplo 133: *Azepan-1-il-[1-bencenosulfonil-3-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona*.

A una disolución de Compuestos 86 (1,0 equiv.) y 85 (1,0 equiv.) en dimetoxietano se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 equiv.) y una disolución acuosa 2M de Na_2CO_3 (2,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 130°C (P_{max} 70 W). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se hidrolizó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt . Se lavó la capa orgánica con agua, con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de 1% a 3% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el producto en forma de un sólido de color azul, con un rendimiento del 32%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,48-1,55 (m, 6H, 3^*CH_2); 1,68-1,70 (m, 2H, CH_2); 3,29 (m, 2H, N- CH_2); 3,52 (m, 2H, N- CH_2); 7,47 (dd, J 1,5 Hz, J 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,60 (m, 1H, Ar); 7,68 (m, 2H, Ar); 7,78 (m, 1H, Ar); 7,90 (m, 1H, Ar); 8,03 (dd, J 4,6 Hz, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 8,10 (d, J 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,19 (m, 2H, Ar); 8,39 (s ancho, 1H, Ar); 8,54 (s, 1H, Ar); 8,90 (m, 1H, Ar).

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 517.

Ejemplo 134: 3-[6-(Azepan-1-il-carbonil)-1H-indol-3-il]-6-fluorimidazo[1,2-a]piridina.

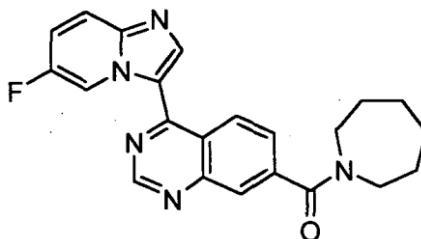


A una disolución de Ejemplo 133 (25 mg) en THF anhidro (1 mL) se añadió una disolución 1M de TBAF en THF (100 μL , 2,0 equiv.). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 41%.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,52-1,65 (m ancho, 6H, 3^*CH_2); 1,70-1,82 (m ancho, 2H, CH_2); 7,13 (dd, J 1,4 Hz, J 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,54 (m, 1H, Ar); 7,62 (d, J 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,87 (m, 1H, Ar); 8,01 (m, 1H, Ar); 8,09 (d, J 2,7 Hz, 1H, Ar); 8,32 (s ancho, 1H, Ar); 8,81 (m, 1H, Ar); 11,99 (ancho, 1H, NH). Señales de 2^*N-CH_2 bajo el pico de agua.

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 377. P.fus.: descomposición a 190°C .

Ejemplo 135: Azepan-1-il-[4-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-quinazolin-7-il]-metanona.



Se calentó mediante irradiación de microondas durante 25 minutos a 170°C una disolución de Ejemplo 30 (50 mg) en una mezcla de ácido fórmico (160 μL , 32 equiv.) y formamida (640 μL , 122 equiv.), bajo atmósfera de argón. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente precipitó un sólido, que se separó por filtración. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (6,5 mg, 13%).

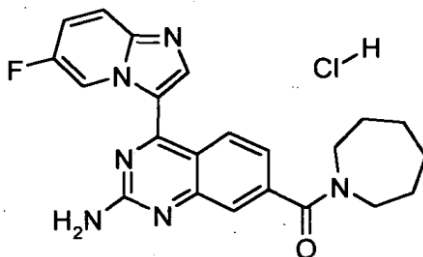
^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,52-1,66 (m ancho, 6H, 3^*CH_2); 1,75-1,82 (m ancho, 2H, CH_2); 3,36 (m, 2H, N- CH_2); 3,65 (t, J 5,9 Hz, 2H, N- CH_2); 7,79 (dd, J 1,6 Hz, J 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,93 (m, 1H, Ar); 8,04 (d, J 1,4 Hz, 1H, Ar); 8,08 (dd, J 5,2 Hz, J 9,9 Hz, 1H, Ar); 8,59 (d, J 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,87 (s, 1H, Ar); 9,45 (s, 1H, Ar); 9,76 (m, 1H, Ar).

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 390. P.fus.: descomposición a 200°C .

Procedimiento General XII: Formación de Ejemplos **AH** desde fluorocetonas **AC** (Esquema 5).

A una suspensión de hidruro de sodio (10 equiv.) en DMA se añadió gradualmente amidina **K** (7,5 equiv.). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se introdujo la fluorocetona **AC** (1,0 equiv.). Se calentó la reacción mediante irradiación de microondas durante 5 minutos a 180°C . La mezcla de reacción bruta fue purificada mediante HPLC preparativa. La co-evaporación con HCl acuoso 1 N proporciona el producto.

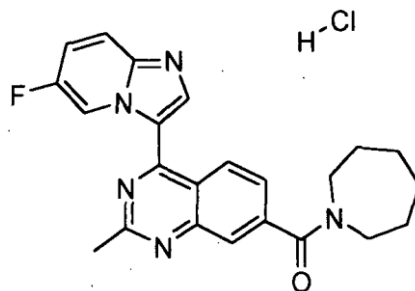
Ejemplo 136: 2-Amino-7-(azepan-1-il-carbonil)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinazolina, sal de HCl.



Se obtuvo Ejemplo 136 según el procedimiento general XII, empleando hidrocloreto de guanidina y Ejemplo 27, en forma de un sólido amarillo, con un rendimiento del 31%.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,57 (m ancho, 6H, 3^*CH_2); 1,75 (m ancho, 2H, CH_2); 3,62 (m, 2H, N- CH_2); 7,49 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,67 (s, 1H, Ar); 7,87 (t, J 7,6 Hz, 1H, Ar); 8,04 (dd, J 5,2 Hz, J 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,20-9,70 (m ancho, 2H, intercambio con D_2O , NH_2); 8,55 (d, J 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,91 (s, 1H, Ar); 9,97 (d, J 2,8 Hz, 1H, Ar). N- CH_2 bajo el pico de agua. M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 405.

Ejemplo 137: 2-Metil-7-(azepan-1-il-carbonil)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinazolina, sal de HCl.



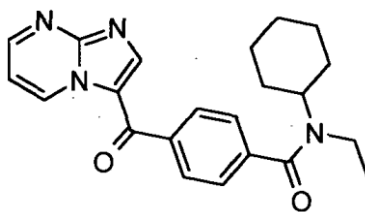
- 10 Se obtuvo Ejemplo 137 según el procedimiento general XII, empleando hidrocloreto de acetamida y Ejemplo 27, en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 1,52-1,65 (m ancho, 6H, 3^*CH_2); 1,75-1,81 (m ancho, 2H, CH_2); 2,87 (s, 3H, CH_3); 3,64 (t, J 5,7 Hz, 2H, N- CH_2); 7,67 (dd, J 1,3 Hz, J 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,70-7,75 (m, 1H, Ar); 7,89 (d, J 1,1 Hz, 1H, Ar); 7,96 (dd, J 5,2 Hz, J 9,8 Hz, 1H, Ar); 8,55 (d, J 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,65 (s, 1H, Ar); 9,73 (dd, J 2,3 Hz, J 5,1 Hz, 1H, Ar). N- CH_2 bajo el pico de agua. M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 404.

Compuesto 87: N,N-Dimetil-N'-pirimidin-2-ilimidoformamida.

- 20 Se obtuvo Compuesto 87 según el procedimiento general I partiendo de 2-aminopirimidina, en forma de sólido de color amarillo, con un rendimiento cuantitativo. M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 151.

Ejemplo 138: N-Ciclohexil-N-etil-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilcarbonil)-benzamida.



- 25 Se obtuvo Ejemplo 138 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 87 y 44 en trifluorotolueno mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 200°C. La tritución en DMSO proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 32%.

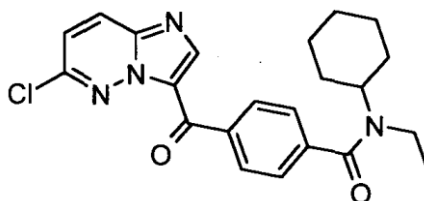
- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO 80°C): 1,14-1,78 (m, 13H, $5^*\text{CH}_2 + \text{CH}_3$); 3,37 (q, J 7,0 Hz, 2H, N- CH_2); 3,66 (m, 1H, N-CH); 7,46 (dd, J 4,2 Hz, J 6,9 Hz, 1H, Ar); 7,53 (d, J 8,2 Hz, 2H, Ar); 7,97 (d, J 8,2 Hz, 2H, Ar); 8,44 (s, 1H, Ar); 8,89 (dd, J 2,0 Hz, J 4,2 Hz, 1H, Ar); 9,90 (dd, J 2,0 Hz, J 6,9 Hz, 1H, Ar). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 377.

Compuesto 88: *N'-(6-Cloropiridazin-3-il)-N,N-dimetilimidoformamida*.

Se obtuvo Compuesto 88 según el procedimiento general I partiendo de 3-amino-6-cloropiridazina, en forma de un sólido de color anaranjado, con un rendimiento del 94%.

$M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 185$.

5 Ejemplo 139: *N-Ciclohexil-N-etil-4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il-carbonil)-benzamida*.

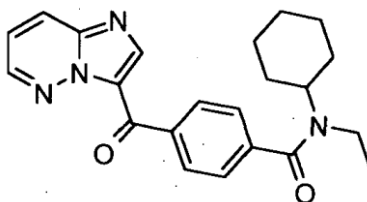


Se obtuvo Ejemplo 139 según el procedimiento general V partiendo de Compuestos 88 y 44 en acetonitrilo mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 150°C. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (2% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto en forma de un sólido de color anaranjado, con un rendimiento del 56%.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO 80°C): 1,13-1,71 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₂); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,65 (m, 1H, N-CH); 7,50 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,61 (d, J 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,93 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,29 (s, 1H, Ar); 8,36 (d, J 9,5 Hz, 1H, Ar).

$M/Z (M[^{35}Cl]+H)^+ = 411$. P.fus.: 142-149°C.

Ejemplo 140: *N-Ciclohexil-N-etil-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-carbonil)-benzamida*.



15 A una disolución de Ejemplo 139 (100 mg) en EtOH (1 mL) se añadieron formiato de amonio (35 mg, 2,3 equiv.) y Pd al 10% sobre carbono (10 mg). Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas durante 10 minutos a 130°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó el catalizador por filtración y se lavó con EtOH. Se concentró el filtrado. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 27%.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO 80°C): 1,10-1,77 (m, 13H, 5*CH₂ + CH₃); 3,36 (q, J 7,0 Hz, 2H, N-CH₂); 3,65 (m, 1H, N-CH); 7,47-7,53 (m, 3H, Ar); 7,92 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,26 (s, 1H, Ar); 8,30 (dd, J 1,5 Hz, J 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,72 (dd, J 1,5 Hz, J 4,4 Hz, 1H, Ar). $M/Z (M+H)^+ = 377$.

Ejemplo 141: *Evaluaciones de afinidad de compuestos de la invención en un ensayo de unión basado en A_{2A} FRET*.

25 **Protocolo de ensayo:** Los compuestos fueron evaluados en un ensayo de unión *in vitro* desarrollado en base a la tecnología descrita en la patente WO 98/55873. Este ensayo fue desarrollado a partir de receptor hA_{2A} que estaba fusionado en su dominio terminal amino a proteína fluorescente verde (GFP) y expresado de manera estable en células HEK. La sonda empleada es un ligando teñido derivado del CGS15943 no selectivo. Para el experimento de unión FRET, se sembró la línea celular estable HEK GFP-A_{2A} en placas de 96 pocillos de paredes negras, revestidas previamente con poli-D-lisina, en medios de cultivo normales (0,7 10⁵ células por pocillo). Después de 24 horas de cultivo a 37°C, se retiró el medio para células, y se lavaron las células. Se aplicaron los compuestos de prueba a las células mediante el sistema FLIPR^{TETRA®} (Molecular Devices®) y se incubaron durante 10 minutos antes de la adición de la sonda teñida. Cuando un fármaco interactúa con el receptor, la señal FRET medida por la variación de la fluorescencia de GFP a 510 nm queda interrumpida. Se registraron durante 1.000 segundos las curvas temporales de unión a ligando (fotodiodeo de excitación 470-495 nm, emisión 510 +/- 10 nm). El porcentaje de inhibición permite evaluar la actividad inhibidora de los compuestos en comparación con el antagonista A_{2A} de referencia CGS15943. Las curvas de dosis-inhibición fueron ajustadas con pendiente variable, utilizando el programa informático GraphPad® Prism, con el fin de determinar los valores de CI₅₀ y de Ki. Todos los experimentos de dosis-inhibición se realizaron por duplicado, de manera independiente tres veces. Los Ejemplos 1 a 140 tienen valores de Ki inferiores a 1 µM. En la tabla siguiente se muestran resultados de ejemplos representativos:

Compuesto	Ki (nM)	Compuesto	Ki (nM)
Ejemplo 7	171±104	Ejemplo 97	3±0,4
Ejemplo 10	108±74	Ejemplo 101	3±0
Ejemplo 14	12±6	Ejemplo 107	34±5
Ejemplo 23	264±141	Ejemplo 111	291±30
Ejemplo 24	34±9	Ejemplo 113	4±1
Ejemplo 30	103±52	Ejemplo 125	147±54
Ejemplo 48	138±115	Ejemplo 129	256±83
Ejemplo 56	188±63	Ejemplo 132	72±10
Ejemplo 71	171±70	Ejemplo 134	348±95
Ejemplo 79	4±1	Ejemplo 136	84±11
Ejemplo 85	177±5	Ejemplo 139	459±270

Ejemplo 142: *Evaluaciones de propiedad antagonista de A_{2A} de compuestos de la invención mediante un ensayo funcional de Ca²⁺.*

- 5 *Protocolo de ensayo:* Células HEK que expresaban de manera estable el receptor A_{2A} humano fusionado en su dominio terminal amino a GFP, y cultivadas en medio de Eagle modificado complementado con 10% de FCS, fueron transfectadas transitoriamente mediante electroporación con ADN de plásmido que codificaba la proteína G promiscua Gα15 con el fin de desviar el acoplamiento natural del receptor desde la producción de AMPc a la ruta de liberación de calcio (Ca²⁺) (Brabet *et al.*, *Neuropharmacology* 37:1043-1051, 1998). La actividad del receptor fue detectada por cambios en el Ca²⁺ intracelular, medidos mediante el colorante fluorescente sensible a Ca²⁺, Fluo4AM (Molecular Probes®).

Después de la transfección se extendieron en placas las células, sobre placas de 96 pocillos de paredes negras y fondo transparente, revestidas de poliornitina, y se cultivaron durante 24 horas. El día del ensayo, se lavaron las células con tampón B recién preparado (HBSS 1X, Hepes 20 mM, MgSO₄·7H₂O 1 mM, Na₂CO₃ 3,3 mM, CaCl₂·2H₂O 1,3 mM, 0,5% de BSA, probenecida 2,5 mM) y se cargaron a 37°C en 5% de CO₂ durante 1,5 horas con tampón B que contenía Fluo4AM 1 µM y ácido plurónico 0,1 mg/mL. Después se lavaron las células dos veces con tampón B y se añadieron a cada pocillo 50 µl de este tampón. Se incubaron los compuestos de prueba durante 10 minutos antes de la adición de CGS21680 (utilizado como agonista de referencia) a una concentración que condujo al 80% de su actividad máxima (CE₈₀). Después de esto, las medidas de Ca²⁺ intracelular se realizaron sobre una cinética de 60 segundos mediante la detección de la intensidad de fluorescencia (excitación 485 nm, emisión 525 nm) empleando el lector de fluorescencia para microplacas FlexStation® (Molecular Devices®). Todos los datos reflejan tres experimentos independientes. Las curvas de dosis-respuesta fueron ajustadas empleando el análisis de dosis-respuesta sigmoideo (pendiente variable) del programa GraphPad Prism® (San Diego) y se calculó la CI₅₀ del compuesto antagonista. Todos los experimentos de dosis-respuesta se realizaron por triplicado, tres veces de manera independiente. En la tabla siguiente se muestran los resultados de ejemplos representativos:

Compuesto	CI ₅₀ (nM)	Compuesto	CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 10	891±571	Ejemplo 79	15±4
Ejemplo 14	195±100	Ejemplo 97	21±8
Ejemplo 23	403±163	Ejemplo 101	12±4
Ejemplo 30	992±11	Ejemplo 113	46±3
Ejemplo 48	945±419	Ejemplo 132	326±47
Ejemplo 71	1832±122		

Ejemplo 143: *Evaluaciones in vivo en un modelo de catalepsia inducida por haloperidol en ratón.*

- Este método, que detecta actividad anti-cataléptica, sigue los que son bien conocidos por un experto en la técnica, y que se encuentran descritos en la bibliografía (por ejemplo Pires *et al.*, *Braz J Med and Biol Res* 38, 1867-1872, 2005; Shiozaki *et al.*, *Psychopharmacology* 147, 90-95, 1999). El procedimiento aplicado a los compuestos de la

invención es el siguiente:

La catalepsia es evaluada mediante la prueba de la barra, en ratones sometidos a la administración aguda de haloperidol (1 mg/kg, por vía intraperitoneal (i.p.)).

5 Se colocaron ratones (ratones Rj: NMRI machos, con un peso de 25-30 g al comienzo del experimento) en jaulas de plexiglás (5 en cada grupo), y se les inyectó haloperidol (1 mg/kg i.p.). Transcurridos 15 minutos después de la administración de haloperidol, los ratones estaban tranquilos y mostraban actividad espontánea lenta. La respuesta de catalepsia de un ratón se midió cuando el animal mantenía una postura impuesta, con las dos extremidades anteriores colocadas sobre una barra horizontal de alambre de 0,9 cm de diámetro suspendida 4 cm por encima de la plataforma. Se consideró que se había producido el punto final de la catalepsia cuando el animal retiraba las dos extremidades de la barra, cuando el ratón se subía a la barra, o bien cuando el animal movía la cabeza de una manera exploratoria. Se aplicó un tiempo de corte de 180 segundos se aplicó. Se puntuó el grado de catalepsia 60 minutos después de la administración de haloperidol, y se continuó a intervalos de 30 minutos hasta un total de 240 minutos. Entre las determinaciones, se devolvía a los animales a sus jaulas habituales.

15 El compuesto del Ejemplo 14 fue evaluado a 4 dosis, administrado i.p. 120 minutos después del haloperidol, y se comparó con un grupo testigo que recibió vehículo.

Análisis de los datos

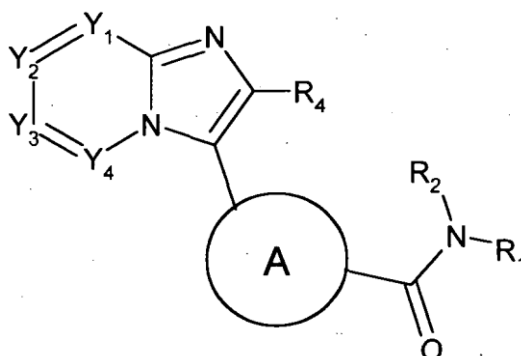
Las Figuras 1 y 2 muestran el tiempo medio de latencia transcurrido en la barra para cada grupo de animales. En cada punto temporal, se comparó el efecto anti-cataléptico del compuesto del Ejemplo 14 con el grupo tratado con vehículo, utilizando la prueba de ANOVA seguida de la prueba de Dunnett.

20 Resultados

En la Figura 1, el compuesto del Ejemplo 14 (1, 3, 30 y 100 mg/kg) administrados i.p. 120 minutos después de la inyección de haloperidol mostró claramente un efecto anti-cataléptico significativo de una manera dependiente de la dosis a partir de 1 mg/kg (sin actividad anticataléptica) hasta 30 mg/kg (la reversión de catalepsia más importante). En la Figura 2, el compuesto del Ejemplo 14 (10 y 30 mg/kg) administrado por vía oral 120 minutos después de la inyección de haloperidol mostró claramente un efecto anti-cataléptico significativo de una manera dependiente de la dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) como sigue:



Fórmula (I)

5 en donde:

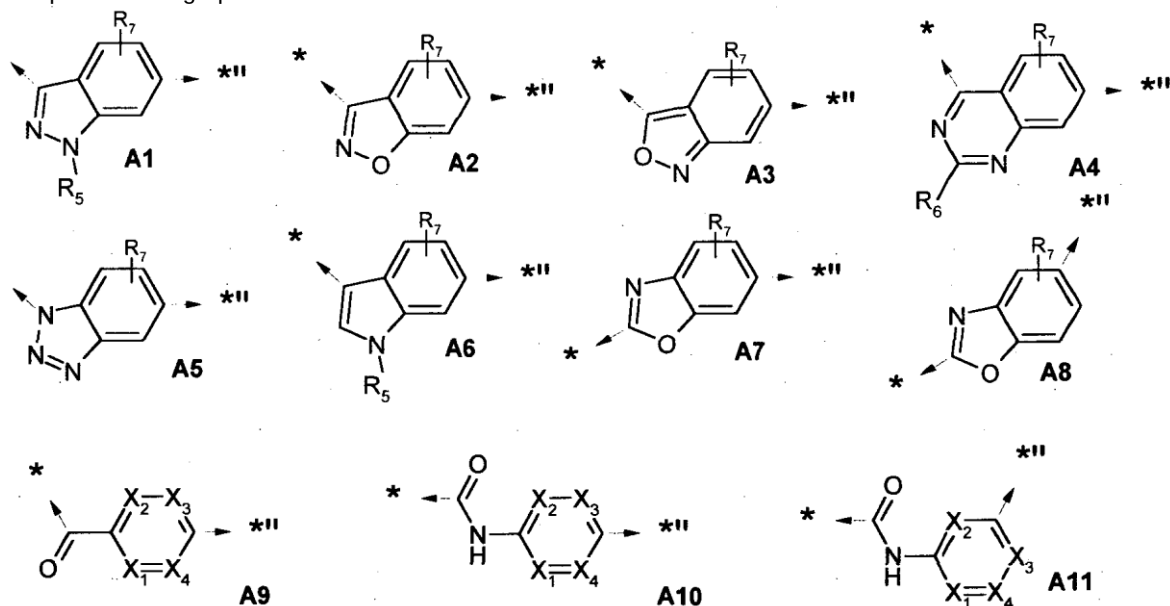
R_1 y R_2 están seleccionados, de manera independientemente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o bien R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo o un anillo de heteroarilo; y cuando R_1 y/o R_2 representan un grupo alquilo, dicho grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de COOH, COO(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), CO(heterocicloalquilo), heterocicloalquilo, CF₃, OH, O-(alquilo C₁₋₄), S-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno; y cuando R_1 y/o R_2 representan un grupo arilo, dicho grupo arilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más sustituyentes que pueden estar seleccionados de halógeno, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, COOH, COO(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), CO(heterocicloalquilo), OH, O-(alquilo C₁₋₄), S-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) o heterocicloalquilo; y cuando R_1 y/o R_2 representan un grupo cicloalquilo, dicho grupo cicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más sustituyentes que pueden estar seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-(alquilo C₁₋₄) u OH; y cuando R_1 y/o R_2 representan un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo heterocicloalquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₄, O-(alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄) o halógeno; y cuando R_1 y/o R_2 representan un grupo heteroarilo, dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₄, O-(alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄) o halógeno;

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 están seleccionados, de manera independiente, de CH, CR₃ ó N.

R_3 está seleccionado de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo, O-(alquilo C₁₋₄), S-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), halógeno, CF₃ ó CN;

R_4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo, O-(alquilo C₁₋₄), S-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), N-(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), halógeno, CF₃ ó CN;

A representa un grupo seleccionado de:



en donde

* es la posición unida al resto heterocíclico que comprende Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 en la Fórmula (I) y "*" es la posición unida al grupo carbonilo de la Fórmula (I),

- 5 R_5 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, CO-alquilo, CO-arilo, CO-heterocicloalquilo, CO-cicloalquilo, CO-heteroarilo, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -heterocicloalquilo, SO_2 -cicloalquilo o bien SO_2 -heteroarilo, y cuando R_5 o parte de R_5 representan un grupo alquilo dicho grupo alquilo está sin sustituir o bien está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de COOH, COO(alquilo C_{1-4}), CONH(alquilo C_{1-4}), CON(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), CO(heterocicloalquilo), heterocicloalquilo, CF_3 , OH, O-(alquilo C_{1-4}), S-(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH-(alquilo C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno; y
- 10 cuando R_5 o parte de R_5 representan un grupo arilo (por ejemplo CO-arilo) dicho grupo arilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden estar seleccionados de halógeno, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-4} , COOH, COO(alquilo C_{1-4}), CONH(alquilo C_{1-4}), CON(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), CO(heterocicloalquilo), OH, O-(alquilo C_{1-4}), S-(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH-(alquilo C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}) o heterocicloalquilo; y
- 15 cuando R_5 o parte de R_5 representan un grupo cicloalquilo (por ejemplo CO-cicloalquilo) dicho grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden estar seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 u OH; y cuando R_5 o parte de R_5 representan un grupo heterocicloalquilo (por ejemplo CO-heterocicloalquilo) dicho grupo heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-4} , O-(alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}) o halógeno; y cuando R_5 o parte de R_5 representan un grupo heteroarilo (por ejemplo CO-heteroarilo) dicho grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-4} , O-(alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}) o halógeno;
- 20 R_6 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halógeno, OH, O-(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH-(alquilo C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}) o heterocicloalquilo, y cuando R_6 representa un grupo heterocicloalquilo, éste puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-4} , O-(alquilo C_{1-4}) o bien (alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}),
- 25 y al grupo heterocicloalquilo puede estar fusionado un anillo de arilo;
 X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan cada uno CH, CR_7 ó N; y
 R_7 está seleccionado de alquilo C_{1-4} , O-(alquilo C_{1-4}), NH-(alquilo C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}), halógeno, NO_2 , NH_2 , NH-OH, OH, CN;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde **A** representa un grupo seleccionado de A_1 a A_8 .
3. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde **A** representa un grupo seleccionado de A_1 a A_4 .
- 35 4. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde **A** representa un grupo seleccionado de A_1 ó A_2 .
5. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde **A** representa un grupo que es A_2 .
- 40 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde no más de uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 es N y los otros están seleccionados, de manera independiente, de CH, CR_3 .
- 45 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 están seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo que tiene 5-11 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos o bien heterocicloalquilo que tiene 4-10 átomos de anillo de los cuales uno o dos son heteroátomos, o bien R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo que tiene de 5 a 10 átomos de anillo de los cuales uno, dos o tres son heteroátomos.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 está seleccionado de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- 50 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 está seleccionado de flúor o CN.
- 55 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos del movimiento, dolor agudo y crónico, trastornos afectivos, trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, esquizofrenia y psicosis relacionadas, trastornos cognitivos, trastornos de la atención, lesión del sistema nervioso central, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia muscular, trastornos del sueño, trastornos oculares, trastornos cardiovasculares, fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso y abuso de sustancias.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como medicamento.

10 14. El uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo consistente en trastornos del movimiento, dolor agudo y crónico, trastornos afectivos, trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico, esquizofrenia y psicosis relacionadas, trastornos cognitivos, trastornos de la atención, lesión del sistema nervioso central, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia muscular, trastornos del sueño, trastornos oculares, trastornos cardiovasculares, fibrosis hepática, cirrosis, hígado graso y abuso de sustancias.

15 15. El uso según la reivindicación 14, para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo consistente en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

Figura 1: Efecto del compuesto del Ejemplo 14 administrado por vía intraperitoneal en el ensayo de catalepsia inducida por haloperidol en ratones.

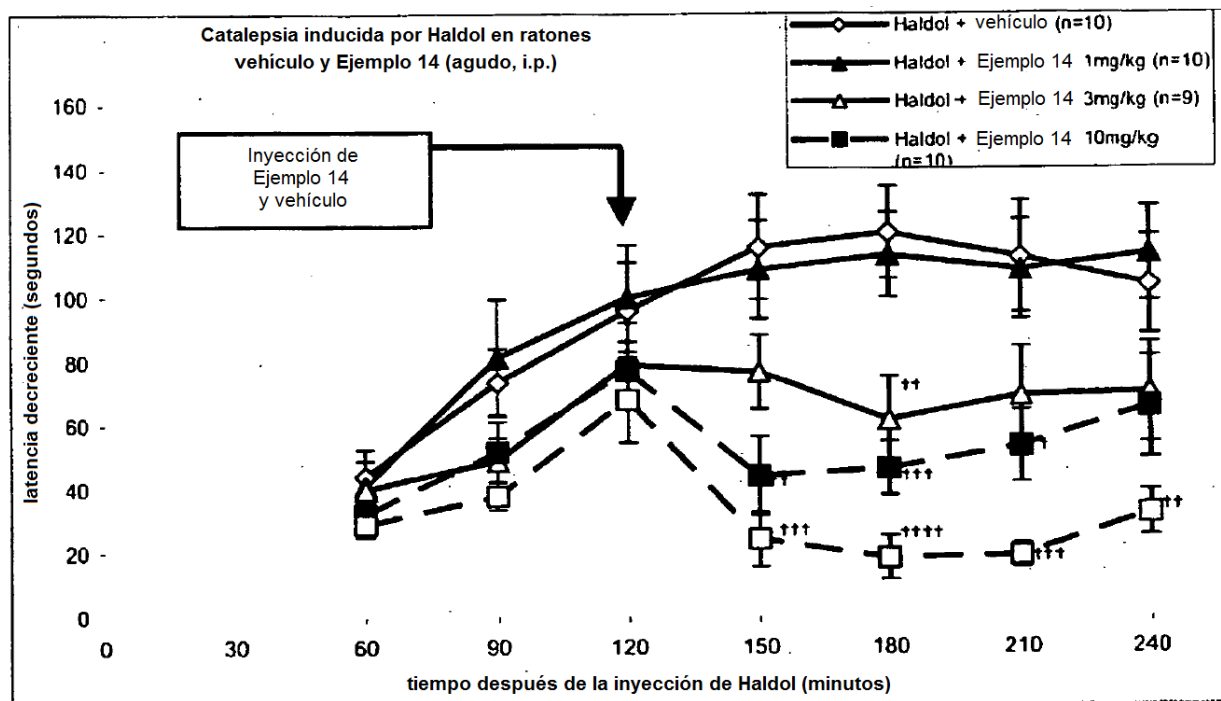


Figura 2: Efecto del compuesto del Ejemplo 14 administrado por vía oral en el ensayo de catalepsia inducida por haloperidol en ratones.

