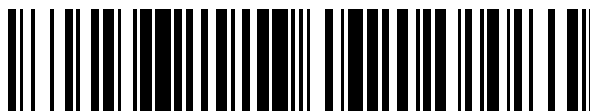


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 642**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009** **E 09797025 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014** **EP 2379552**

54 Título: **Derivados de imidazol bicíclicos sustituidos como moduladores de gamma-secretasa**

30 Prioridad:

18.12.2008 EP 08172202

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

14.05.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US y
CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;
MACDONALD, GREGOR JAMES;
BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;
TRESADERN, GARY JOHN;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO;
VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA y
BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 460 642 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol bicíclicos sustituidos como moduladores de gamma-secretasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de imidazol bicíclicos sustituidos novedosos útiles como moduladores de gamma-secretasa (GSM). La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto novedoso como principio activo así como al uso de dichos compuestos como medicamento.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La EA afecta al 6-10% de la población mayor de 65 años y hasta el 50% mayor de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento eficaz contra EA. El coste neto total relacionado con EA en los EE. UU. supera los 100.000 millones de dólares al año.

La EA no tiene una etiología sencilla, sin embargo, se ha asociado con determinados factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneoencefálico; otros factores incluyen toxinas ambientales y niveles bajos de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). Beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la proteína precursora de β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de EA se han relacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede relacionarse con al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La posible relación entre la generación de péptido A β y la patología de EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de A β y justifica enormemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión por β -y γ -secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la ruta secretora, existen evidencias de que β -secretasa escinde en primer lugar, conduciendo a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento carboxilo terminal unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que esto último da lugar a péptidos A β tras la escisión por γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, aumenta selectivamente en pacientes que portan determinadas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y se han relacionado estas mutaciones con enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por tanto, muchos investigadores creen que A β 42 es la principal culpable de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente se ha aclarado que la actividad γ -secretasa no puede atribuirse a una única proteína, sino que de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

La actividad gamma (γ)-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos de PS amino y carboxilo terminales generados mediante endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico se encuentran en la superficie de contacto de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidas, pero se requieren todas para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido sin aclarar hasta ahora, el complejo de γ -secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la búsqueda de compuestos para el

tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar como diana gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que varían desde seleccionar como diana el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores
5 específicos de sustrato y moduladores de la actividad gamma-secretasa (Marjaux *et al.*, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tienen secretasas como diana (Lamer, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

De hecho, este descubrimiento se apoyó recientemente por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de
10 determinados AINE sobre γ -secretasa (Weggen *et al* (2001) Nature 414, 6860, 212 y los documentos WO 01/78721 y US 2002/0128319; Morihara *et al* (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Posibles limitaciones del uso de AINE para prevenir o tratar EA son su actividad de inhibición de enzimas COX, que puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto *et al.*, 2005, J. Med.
15 Chem. 48, 5705-5720).

El documento WO-2006/135667 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de imidazopiridina que inhiben la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I.

El documento US 2008/0280948 A1 se refiere a derivados de aminofenilo que son moduladores de beta amiloide.

El documento WO-2008/137139 se refiere a derivados heterocíclicos y a su uso como moduladores de la gamma-secretasa.

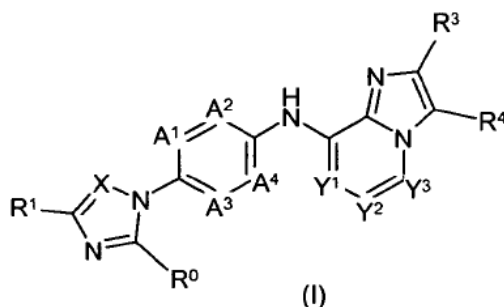
El documento WO-2004/110350 se refiere a compuestos de arilo y a su uso en la modulación de A β .

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulan la actividad γ -secretasa abriendo de ese modo
nuevos caminos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Un objeto de la presente invención es superar o
mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Por consiguiente,
un objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos novedosos.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de gamma-secretasa.
Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser
útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R⁰ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR² o N;

A² es CR⁸ o N;

A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

5 R⁸ es hidrógeno o halo;

10 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; carboxilo; alqueno C₂₋₄; NR⁵R⁶-carbonilo; cicloalquilo C₃₋₇; Ar; tetrahidropiranilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; o Ar-O-CH₂-; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, y NR⁵R⁶; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

20 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₄-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-carbonilo;

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

25 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, NR⁵R⁶, alquilo C₁₋₄, hidroxilo y formilamino;

Y¹ es CH o N;

Y² es CR⁹ o N;

35 Y³ es CH o N; siempre que sólo uno de Y¹, Y² e Y³ pueda representar N;

40 R⁹ es hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄; ciano; cicloalquilo C₃₋₇; tetrahidropiranilo; alqueno C₂₋₄; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

45 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

50 Se encontró sorprendentemente que los presentes compuestos modulaban la actividad γ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y son por tanto útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer y otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

55 En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula (I), se deduce que son adecuados para su uso como medicamento.

60 Más especialmente los compuestos son adecuados en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, demencia pugilística o síndrome de Down.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

65 Se prefiere el uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad γ -secretasa que da como resultado una disminución en la cantidad relativa de péptidos A β 42 producidos.

Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su penetración potenciada en el SNC.

La presente invención se describirá a continuación adicionalmente. En los siguientes apartados, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como que es preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como que son preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados han de interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte lo contrario.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa desde un sustituyente hasta el mayor número posible de sustitución, es decir desde el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes seleccionados cada uno individualmente de los grupos indicados, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico. De ese modo, se prefieren uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. En particular se prefieren uno, dos o tres sustituyentes. Más en particular se prefiere un sustituyente.

El término “halo” o “halógeno” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique de otro modo.

El término “alquilo C₁₋₆” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término “alquilo C₁₋₄” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); y similares.

En el marco de esta solicitud, alquenilo C₂₋₄ es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, 1-propen-2-ilo y similares.

El término “alquiloxilo C₁₋₆” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula R^b-O- en la que R^b es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo, *terc*-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término “alquiloxilo C₁₋₄” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula R^c-O- en la que R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

El término “cicloalquilo C₃₋₇” solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “cicloalquiloxilo C₃₋₇” solo o en combinación, se refiere a un cicloalquil C₃₋₇-O- saturado, en el que cicloalquilo C₃₋₇ es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquiloxilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS). En caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo, debe estar claro que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

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

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

El término "formas estereoisoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden presentar. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener una configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir está asociada como menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, preferiblemente aún menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

Cuando se indica una forma regioisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir está asociada como menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, preferiblemente aún menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en la que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base terapéuticamente activas, no tóxicas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico; salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. De manera inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatrina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. De manera inversa la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo

procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar la formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, se sintetizará dicho compuesto mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, se pretende inherentemente que un compuesto según la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han sustituido por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o radiación gamma. Para las técnicas de unión de radioligando, el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección que va a sustituirse. Para las técnicas de obtención de imágenes, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) más usados comúnmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuáles se producen mediante acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El experto en la técnica conoce el manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

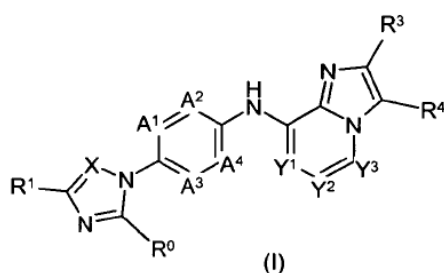
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" también incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los expertos en la técnica entienden bien los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva.

A continuación se exponen características preferidas de los compuestos de esta invención.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R^0 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

X es CR^7 o N; en el que R^7 es hidrógeno o halo;

A^1 es CR^2 o N;

A^2 es CR^8 ;

A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

5

R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^8 es hidrógeno o halo;

10 R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; carboxilo; alqueno C_{2-4} ; NR^5R^6 -carbonilo; cicloalquilo C_{3-7} ; Ar; tetrahidropiranilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; o Ar-O-CH₂-;

15 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , y NR^5R^6 ; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

25 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-4} -(CH₂CH₂O)_n-CH₂-carbonilo;

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

30 cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo,
35 NR^5R^6 , alquilo C_{1-4} , hidroxilo y formilamino;

Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR⁹ o N;

40

Y^3 es CH o N;

siempre que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 pueda representar N;

45 R^9 es hidrógeno; halo; alquilo C_{1-4} ; ciano; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; alqueno C_{2-4} ; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

50 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes restricciones:

55 (a) R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(b) R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(c) X es CH o N;

60

(d) R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; carboxilo; alqueno C_{2-4} ; NR^5R^6 -carbonilo; cicloalquilo C_{3-7} ; Ar; tetrahidropiranilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; o Ar-O-CH₂-;

65

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y NR^5R^6 ; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo;

5

(e) n es 2;

10

(f) R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en NR^5R^6 , alquilo C_{1-4} , hidroxilo y formilamino;

15

(g) Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR^9 ;

Y^3 es CH o N;

20

siempre que sólo uno de Y^1 e Y^3 pueda representar N;

25

(h) R^9 es hidrógeno; halo; tetrahidropiranilo; alqueno C_{2-4} ; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

30

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes restricciones:

(a) R^0 es hidrógeno o metilo;

(b) R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

35

(c) X es CH o N;

(d) A^1 es CR^2 o N;

40

(e) A^2 es CR^8 o N;

(f) A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

45

(g) R^2 es hidrógeno, fluoro o metoxilo;

(h) R^8 es hidrógeno o fluoro;

50

(i) R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, fluoro, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, isopropiloxilo, y ciclohexilo; carboxilo; etenilo; NR^5R^6 -carbonilo; ciclopropilo; Ar; tetrahidropiranilo; etilcarbonilo; alquiloicarbonilo C_{1-6} ; o $Ar-O-CH_2-$; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxilo, ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, isobutilo, metilo, y metilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro y NR^5R^6 ; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más metilo grupos; o piridinilo;

55

(j) cada R^5 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, o metoxilo $(CH_2CH_2O)_n-CH_2$ -carbonilo;

60

(k) n es 2;

(l) cada R^6 es independientemente hidrógeno, metilo, o etilo;

65

(m) R^4 es hidrógeno; ciano; bromo; cloro; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con

uno o más átomos de flúor; metoxilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en NR⁵R⁶, metoxilo, hidroxilo y formilamino;

(n) Y¹ es CH o N;

Y² es CR⁹;

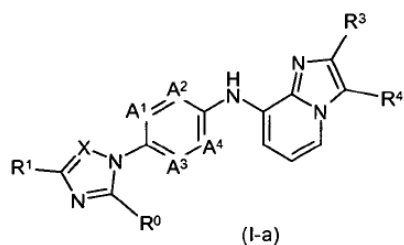
Y³ es CH o N;

siempre que sólo uno de Y¹ e Y³ pueda representar N;

(o) R⁹ es hidrógeno; fluoro; cloro; bromo; tetrahidropirano; 2-metil-1-propen-3-ilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más metoxilo grupos; o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

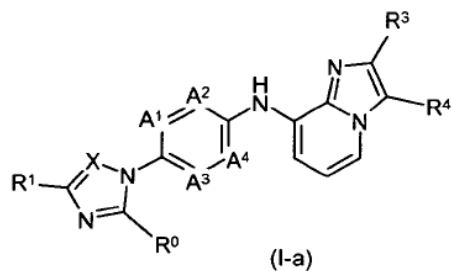
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones o cualquier combinación de las otras realizaciones en la que los compuestos de fórmula (I) se restringen a los compuestos de fórmula (I-a)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos en los que la fórmula (I) se restringe a la fórmula (I-a):



y formas estereoisoméricas de los mismos,

en la que

R⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo; más preferiblemente hidrógeno o metilo; incluso más preferiblemente hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo; preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; más preferiblemente hidrógeno o metilo; incluso más preferiblemente metilo;

X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o halo; preferiblemente X es CH o N;

A¹ es CR² o N;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R^2 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} , cicloalquioxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-;

preferiblemente R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-; más preferiblemente R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Ar; tetrahidropiranilo; o Ar;

incluso más preferiblemente R^3 es metilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Ar; o Ar;

cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

preferiblemente cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, metoxilo, ciano, NR⁵R⁶, CF₃, morfolinilo y alquilo C_{1-4} ; 1-metilbencimidazolilo; o piridinilo;

en la que cada R⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; preferiblemente alquilo C_{1-4} ; más preferiblemente etilo;

en la que cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; preferiblemente alquilo C_{1-4} ; más preferiblemente etilo;

R⁴ es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

preferiblemente R⁴ es hidrógeno; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo C_{1-4} ;

más preferiblemente R⁴ es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R⁰ es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R¹ es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halo;

X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR² o N;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R² es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

R³ es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-;

- en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o piridinilo;
- 5 en la que cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄; en la que cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄;
- 10 R⁴ es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;
- 15 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que
- 20 R⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- X es CH o N;
- 25 A¹ es CR² o N;
- A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- 30 R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
- R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, Ar, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇; tetrahidropirano; Ar; o Ar-O-CH₂-;
- 35 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o piridinilo;
- 40 en la que cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄;
- en la que cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄;
- 45 R⁴ es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; o alquilo C₁₋₆;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que
- R⁰ es hidrógeno o metilo;
- 55 R¹ es hidrógeno, metilo, etilo o bromo;
- X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o cloro;
- 60 A¹ es CR² o N;
- A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- R² es hidrógeno, fluoro, o metoxilo;
- 65 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

morfolinilo, piperidinilo, Ar, isopropiloxilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; tetrahidropiranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, metilo, isobutilo, y trifluorometilo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con un metilo; o piridinilo;

en la que R⁵ es etilo;

en la que R⁶ es etilo;

R⁴ es hidrógeno; ciano; cloro; yodo; bromo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más metoxilo grupos; o trifluorometilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R⁰ es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

X es CH o N;

A¹ es CR² o N;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R² es hidrógeno, fluoro o metoxilo;

R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, Ar, isopropiloxilo, y ciclohexilo; tetrahidropiranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, metilo, isobutilo, y trifluorometilo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más metilo grupos; o piridinilo;

en la que R⁵ es etilo;

en la que R⁶ es etilo;

R⁴ es hidrógeno; ciano; cloro; yodo; bromo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o alquilo C₁₋₆;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos según cualquiera de las otras realizaciones en la que

R⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR² o N;

A¹, A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R² es hidrógeno, halo o alquiloxilo C₁₋₄;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} , cicloalquiloxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o $Ar-O-CH_2-$;

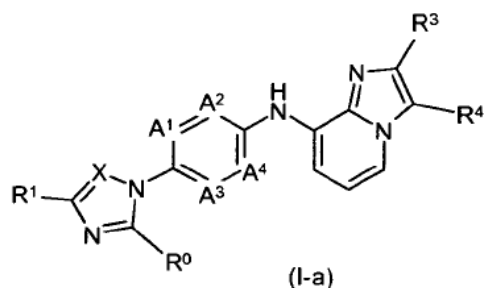
cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolino, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

en la que cada R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

en la que cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquiloxilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

X es CR^7 o N; en el que R^7 es H o halo;

A^1 es CR^2 o N;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

R^2 es hidrógeno, halo o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} , cicloalquiloxilo C_{3-7} , o cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o $-CH_2-O-Ar$;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolino, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; o piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

en la que cada R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

en la que cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido con halo o fenilo; carbonilfenilo opcionalmente sustituido con halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; ciano; o halo;

5 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes restricciones:

10 (a) R^0 es hidrógeno;

(b) R^1 es alquilo C_{1-4} ;

(c) X es CH o N;

15 (d) A^1 es CR^2 ;

(e) A^2 es N;

20 (f) A^3 y A^4 son CH;

(g) R^2 es alquiloxilo C_{1-4} ;

(i) R^3 es Ar; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

25 (j) cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

30 (k) R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

(l) Y^1 es CH;

(m) Y^2 es CH;

35 (n) Y^3 es CH.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes restricciones:

40 (a) R^1 es metilo;

(b) R^2 es metoxilo;

45 (c) R^3 es Ar; o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;

(d) cada Ar es independientemente fenilo sustituido con uno o más átomos de cloro;

(e) R^4 es hidrógeno o metilo.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, o cualquier combinación de las otras realizaciones en la que R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo.

55 En una siguiente realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que

R^3 es fenilo;

60 R^4 es metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que

R^3 es fenilo sustituido en una posición meta y opcionalmente sustituido adicionalmente en otras posiciones;

65 R^4 es hidrógeno o metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que

R³ es fenilo sustituido en una posición orto y opcionalmente sustituido adicionalmente en otras posiciones;

R⁴ es hidrógeno o metilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que

R³ es metilo sustituido con uno o más grupos fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloilo C₁₋₄, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

R⁴ es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R² representa alquiloilo C₁₋₄, preferiblemente metoxilo.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que alquilo C₁₋₄ se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo y *n*-propilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que X es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴; e Y³ es CH o N; siempre que sólo uno de Y¹ e Y³ pueda representar N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es CR⁴; e Y³ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es CH; e Y³ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es N; Y² es CR⁴; e Y³ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es N; e Y³ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es CR⁴; e Y³ es N.

En una siguiente realización, la presente invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que A¹ representa CR²; A², A³ y A⁴ representa CH.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones anteriores o cualquier combinación de las realizaciones anteriores en los que los compuestos se restringen a los compuestos de fórmula (I-a).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende:

2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

3-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(2,4-dimetoxifenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

4-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

- 2-[4-(dietilamino)fenil]-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 5 N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 10 2-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina . 2HCl .2H₂O,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-propil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina . 2HCl,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .2HCl,
- 15 2-(2-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 3-etil-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-propil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-butil-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-propil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 20 2-(4-clorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 25 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 30 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2-[4-(2-metilpropil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 35 2-(2-clorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 3-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 40 3-etil-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(2,6-difluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 45 2-(2-clorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 50 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 55 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(1,1-dimetiletil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 60 N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-(3-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 65 2-(3-clorofenil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,

- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2,3-difenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 5 *N*-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 10 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
- 15 éster etílico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico .HCl,
- N*-[3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 20 3-[8-[[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-4-metil-benzonitrilo,
- ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
- 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-
- 25 amina,
- 8-[[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-metanol,
- 6-bromo-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
- 30 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
- 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 35 2-etenil-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-etil-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-(2-clorofenil)-*N*-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 40 2-[(4-fluorofenil)metil]-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 45 2-(4-fluorofenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanol,
- N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.1,1 HCl
.1,5H₂O,
- 50 2-(4-fluorofenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanamina,
- N*-[[2-(4-fluorofenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-formamida,
- 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-alpha,alpha-dimetil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-
- 55 metanol,
- 2-(4-fluorofenil)-3-(metoximetil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- éster etílico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-
- 60 carboxílico,
- N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina . 1HCl .0,4H₂O,
- éster etílico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
- 65 *N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,

- 6-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-(3-metoxipropil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .1HCl,
- 2-ciclopropil-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-ciclopropil-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-ciclopropil-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 6-cloro-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 6-fluoro-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .1,8HCl .0,9H₂O,
- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxietil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 6-cloro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 6-cloro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 6-cloro-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
- 3-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-4-metil-benzonitrilo,
- N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .1,7HCl .0,25H₂O,
- 2-(4-fluorofenil)-3-metoxi-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[[2-(2-clorofenil)-8-[[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-*N*-metil-acetamida,
- 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .1,8HCl .2,1H₂O,
- 8-[[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanamina,
- 2-(2-clorofenil)-8-[[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-metanamina,
- N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(metoximetil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(metoximetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,

- 6-fluoro-*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina
5 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
10 2-(2-clorofenil)-3-(metoximetil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[[3-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-4-metilfenil]metil]-propanamida,
N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
15 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-alpha,alpha-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-metanol,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
20 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-(2-metoxifenil)-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
25 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-6-(1-metiletil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
30 éster 1-metiletilico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
éster 1,1-dimetiletilico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-2-
carboxílico.1,5 HCl,
35 1-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-propanona .H₂O .3HCl,
6-fluoro-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(4-fluorofenil)-3-metoxi-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
40 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-*N*-[[3-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-4-
metilfenil]metil]-acetamida .3H₂O .1,7HCl,
6-cloro-2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
45 2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-6-(1-metiletenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-6-(1-metiletil)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
50 2-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
55 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-alpha-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-metanol,
N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
60 *N*-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina
2-(3-metoxifenil)-*N*-[3-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(3-metoxifenil)-3-metil-*N*-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
65 2-butil-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .2 HCl,

2-butil-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[(1-metiletoxi)metil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina .2 HCl,
5 2-(4-fluorofenil)-3-yodo-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[4-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
10 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
15 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(1-piperidinilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(3-metoxifenil)-3-metil-*N*-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
20 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-morfolinilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(3-metoxifenil)-3-metil-*N*-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
25 2-(3-metoxifenil)-3-metil-*N*-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
30 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
3-hexil-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
35 2-(4-fluorofenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo,
3-[1,1'-bifenil]-2-il-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
40 3-cloro-2-(ciclohexilmetil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
(4-fluorofenil)[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metanona,
3-[1,1'-bifenil]-3-il-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
45 2-metil-*N*-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(2-metilfenil)-*N*-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
50 *N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(2-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
55 2-(2-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
60 2-(2-metilfenil)-*N*-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2,3-dimetil-*N*-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
2-(2-clorofenil)-3-metil-*N*-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
65 *N*-[3-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,

2-butil-*N*-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina .2HCl,

2-(2-clorofenil)-3-metil-*N*-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

N-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-il)-2-piridinil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)-fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(2-metilfenil)-*N*-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

N-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)-fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

N-[4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)-fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

y *N*-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(5-metoxi-2-metilfenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-(2-clorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es *N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es *N*-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

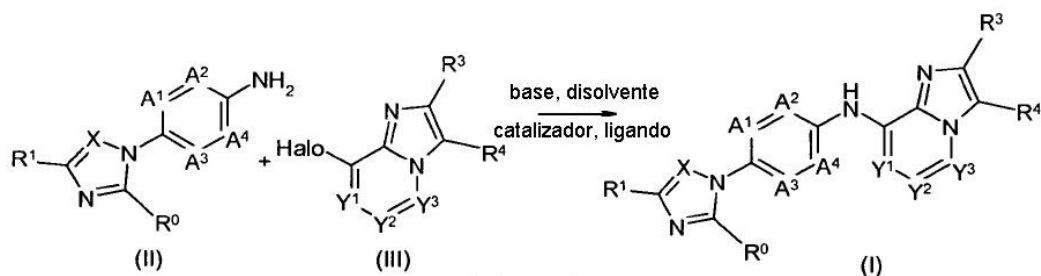
La presente invención también engloba procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desean éstos en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas tal como se describe a continuación en el presente documento. Se preparan generalmente a partir de materiales de partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante medios habituales obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos de síntesis habituales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

Se muestra a continuación la preparación general de algunos ejemplos típicos:

Procedimiento experimental 1

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), tal como se expone a continuación en el esquema 1 en el que halo se define como Br, Cl o I, y en el que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento:

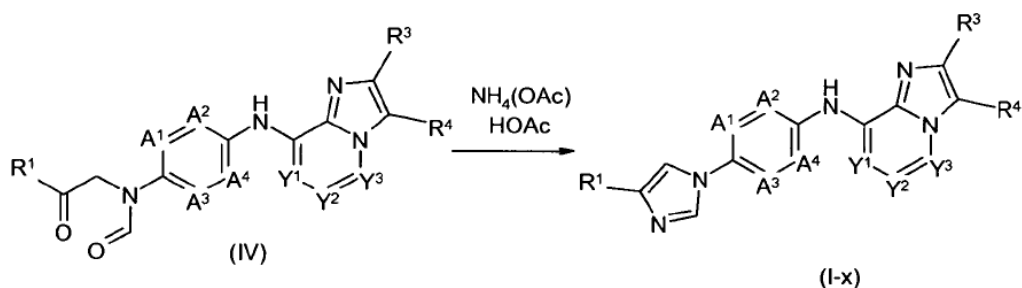


Esquema 1

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (II) y fórmula (III). Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o *tert*-butoxido de sodio. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *tert*-butanol o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (X-phos). Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o una de argón. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas. Para compuestos de fórmula (I), en los que $\text{Y}^1 = \text{N}$, puede no requerirse catalizador, y también pueden realizarse los acoplamientos en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl o ácido metanosulfónico en un disolvente alcohólico tal como 2-propanol.

Procedimiento experimental 2

- 20 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que X representa CH y en los que R^0 representa H, denominados por el presente documento compuestos de fórmula (I-x), mediante una reacción de condensación del producto intermedio (IV) con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, acetato de amonio ($\text{NH}_4(\text{OAc})$) para producir compuestos de fórmula (I-x).

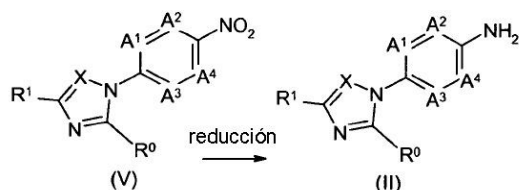


Esquema 2

- 30 Pueden derivatizarse adicionalmente compuestos de fórmula (I) o fórmula (I-x) en los que R^4 representa hidrógeno, hacia otros grupos R^4 mediante reacciones sustitución electrófila aromática, tales como halogenación (tal como, por ejemplo, cloración o bromación). Los compuestos (I) o (I-x) obtenidos en los que R^4 representa halo pueden derivatizarse adicionalmente a otros grupos R^4 . Pueden usarse tanto grupos R^3 como R^4 que contienen grupos funcionales adecuados tales como, por ejemplo, halo, cetonas, alcoholes o aminas (con protección), para incorporar patrones de sustitución adicionales en compuestos de fórmula (I) o fórmula (I-x).

Procedimiento experimental 3

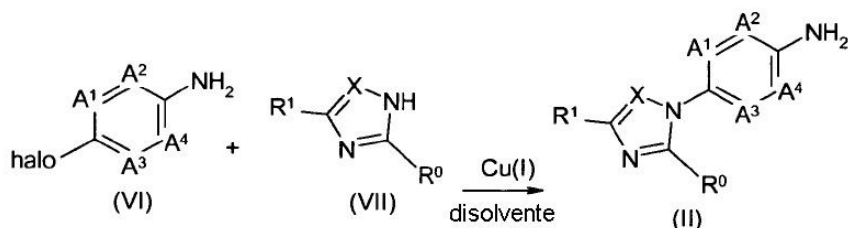
- 40 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II) mediante reducción de un producto intermedio de fórmula (V) tal como se muestra en el esquema 3, en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente. La reducción de (V) en (II) puede llevarse a cabo mediante un método convencional tal como, por ejemplo, una hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como hierro o una sal de metal tal como SnCl_2 y ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente.



Esquema 3

5 Procedimiento experimental 4

También puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II) mediante una reacción catalizada por cobre de un producto intermedio de fórmula (VI) con un triazol o imidazol opcionalmente sustituido de fórmula (VII), según el esquema 4. En el esquema 4, halo se define como Br o I y todas las demás variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, una atmósfera de N₂. La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 70-200°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) o DMF. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo K₂CO₃, Cs₂CO₃ o trietilamina (Et₃N). La reacción puede realizarse en presencia de un ligando tal como N,N'-dimetiletilendiamina o 1,10-fenantrolina. Catalizadores de cobre típicos que pueden usarse en esta reacción en cantidades catalíticas o estequiométricas, son sales de cobre tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I). El grupo amino en el producto intermedio (VI) puede protegerse antes de la reacción (y desprotegerse después de la reacción) mediante el uso de un grupo protector de amino adecuado según la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

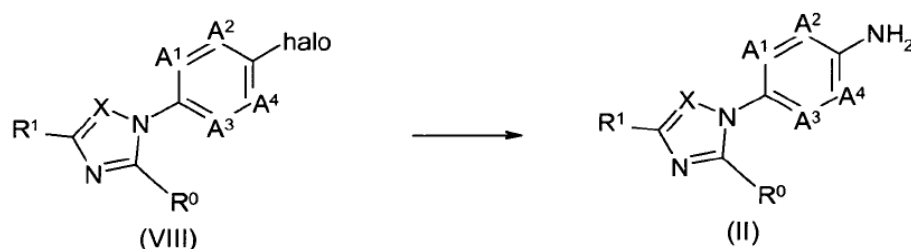


Esquema 4

Los productos intermedios según la fórmula (VI) o (VII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los expertos en la técnica.

Procedimiento experimental 5

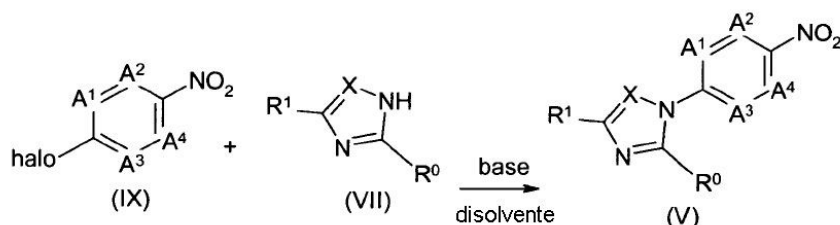
Alternativamente, también puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II) mediante la conversión del sustituyente halo en un producto intermedio de fórmula (VIII), en el que halo se define como Br o I, y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento, en un grupo amino o una funcionalidad amino enmascarada, que puede convertirse posteriormente en un grupo amino, según el esquema 5.



Esquema 5

Procedimiento experimental 6

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V) mediante una sustitución nucleófila aromática de un producto intermedio (IX) con un triazol o imidazol opcionalmente sustituido de fórmula (VII) según el esquema 6, en la que halo se define como F, Cl, o Br y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N₂. La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o aumento de presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede realizarse normalmente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, DMSO, DMF o *N*-metilpirrolidinona (NMP) en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Et₃N.

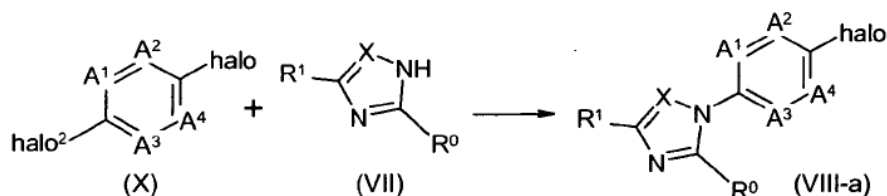


Esquema 6

Los productos intermedios de fórmula (IX) y fórmula (VII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los expertos en la técnica.

Procedimiento experimental 7

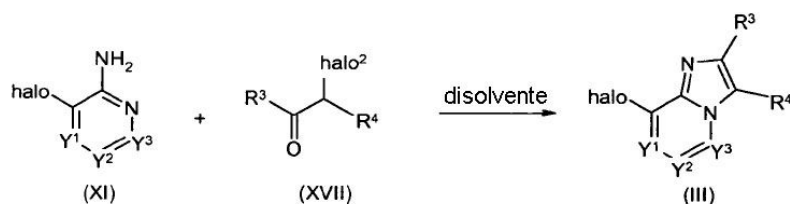
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que al menos uno de A¹ o A³ representa N, denominados por el presente documento un producto intermedio de fórmula (VIII-a), mediante una sustitución nucleófila aromática de un producto intermedio de fórmula (X), en el que al menos uno de A¹ o A³ representa N, con un triazol o imidazol opcionalmente sustituido de fórmula (VII) según el esquema 7, en el que halo² se define como F, Cl o Br, en el que halo se define como Br o I, y en el que todos los demás sustituyentes se definen tal como se mencionaron anteriormente. La reacción puede realizarse en condiciones similares a las descritas para el procedimiento experimental 6.



Esquema 7

Procedimiento experimental 8

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III) mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XI) y un producto intermedio de fórmula (XVII) tal como se ilustra en el esquema 8, en el que halo² se restringe a Br y Cl, y en el que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, etanol o *n*-butanol, o mezclando los reactivos sin un disolvente. La reacción puede llevarse convenientemente a temperaturas elevadas que oscilan entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

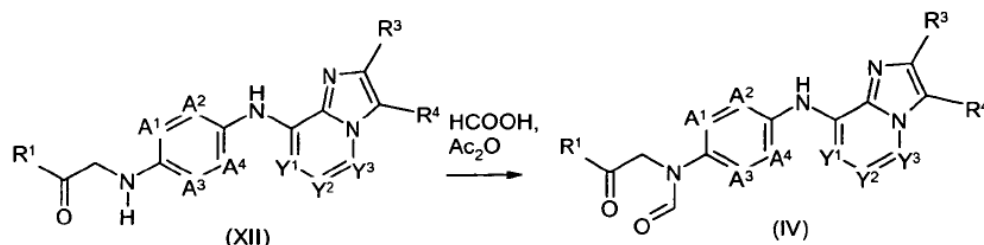


Esquema 8

Procedimiento experimental 9

Puede formularse un producto intermedio de fórmula (XII) para producir el producto intermedio (IV) según el esquema 9, en el que todos los sustituyentes se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento.

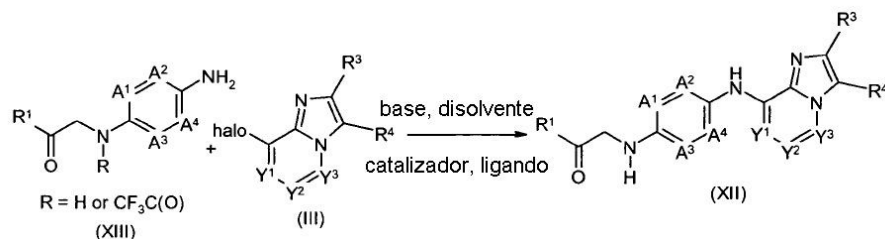
- 5 Puede realizarse una reacción de formilación en presencia de un anhídrido de ácido tal como, por ejemplo, anhídrido acético (Ac_2O). Normalmente, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente tal como, por ejemplo, ácido fórmico (HCOOH).



Esquema 9

Procedimiento experimental 10

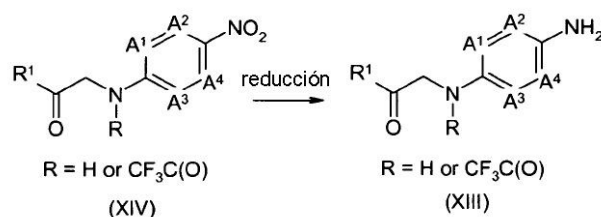
- 15 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XII) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XIII) y un producto intermedio de fórmula (III) en condiciones similares a las descritas para el procedimiento experimental 1. En el esquema 10, R representa H o trifluorometilcarbonilo ($\text{CF}_3\text{C(O)}$) y todos los demás sustituyentes se definen como anteriormente.



Esquema 10

Procedimiento experimental 11

- 25 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XIII) mediante reducción de un producto intermedio de fórmula (XIV) según el esquema 11. Esta reacción puede realizarse usando un método convencional tal como, por ejemplo, una hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como hierro, o una sal de metal tal como SnCl_2 y ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente. En el esquema 11, R representa H o trifluorometilcarbonilo ($\text{CF}_3\text{C(O)}$) y todos los demás sustituyentes se definen como anteriormente.

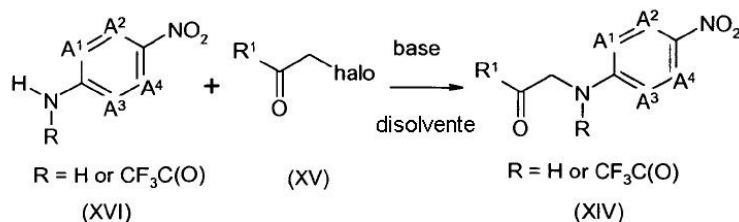


Esquema 11

Procedimiento experimental 12

- 40 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XIV), mediante alquilación del producto intermedio (XVI) con un producto intermedio de fórmula (XV), en el que halo se define como Cl o Br, en presencia de un disolvente inerte

para la reacción tal como, por ejemplo, DMF, y una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o K_2CO_3 . En el esquema 12, R representa H o trifluorometilcarbonilo ($\text{CF}_3\text{C(O)}$) y todos los demás sustituyentes se definen como anteriormente.



Esquema 12

Los productos intermedios de fórmula (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XV), (XVI) y fórmula (XVII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los expertos en la técnica.

Cuando sea necesario o se desee, pueden realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales, en cualquier orden:

Los compuestos de fórmula (I) o (III), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición, solvatos y formas isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica. Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores. En caso de que se bloqueasen los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad γ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son por tanto útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación de la actividad γ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP por el complejo de γ -secretasa. Preferiblemente, se refiere a un efecto en el que la tasa global de procesamiento de APP sigue siendo esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que las cantidades relativas de los productos procesados se cambian, más preferiblemente de tal manera que la cantidad del péptido A β 42 producido se reduce. Por ejemplo puede producirse una especie de Abeta diferente (por ejemplo Abeta-38 u otras especies de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en vez de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo la razón de Abeta-40 con respecto a Abeta-42 se cambia, preferiblemente se aumenta).

Se ha mostrado previamente que el complejo de γ -secretasa también participa en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en procesos de desarrollo (por ejemplo revisados en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de γ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores de γ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , es decir A β 42. Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procesos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del

mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples o síndrome de Down.

5 En una realización, dicha enfermedad o estado es preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

10 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

15 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento de enfermedades o estados mediados por γ -secretasa.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

30 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

35 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 1000 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 20 nM tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como los ensayos usados en los ejemplo a continuación.

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

45 En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de o un método de prevención para animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de padecer una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

50 Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo y una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

55 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades pueden determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular desde 0,01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico por supuesto variará en base a cada caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

65 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes

de la administración. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

5 Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la
10 administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

15 Mientras sea posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

20 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Para facilidad de administración, los compuestos objeto deben formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma
35 farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por
40 ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones
50 deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para
65

producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

5 Puesto que los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para la administración por vía oral son especialmente ventajosas.

10 Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

15 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

25 Ejemplos

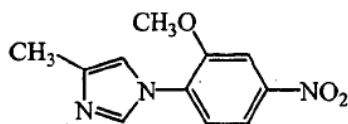
A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "CL-EM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "t.a." significa temperatura ambiente; "AcOH" significa ácido acético; "p.f." significa punto de fusión; "FI" significa fase inversa; "c.s." significa cantidad suficiente; "BDS" significa sílice desactivada para bases; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "D.I." significa diámetro interno; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Ac₂O" significa anhídrido acético; "Et₃N" significa trietilamina; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (racémico); "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso/a; "Et₂O" significa dietil éter; "EtOH" significa etanol; "eq." significa equivalente; "catalizador DAPcy" significa (SP-4-1)-bis(acetato- κ O)bis(N-ciclohexil-ciclohexanamina)paladio, también denominado diacetato de trans-bis(diciclohexil-amina)paladio; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DIPE" significa diisopropil éter; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DMA" significa N,N-dimetilacetamida; "NMP" significa N-metil-2-pirrolidinona; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "p/v" significa peso/volumen; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "KOtBU" significa terc-butóxido de potasio; "NaOMe" significa metóxido de sodio; "mCPBA" significa ácido meta-cloroperbenzoico; "PPh₃" significa trifenilfosfina; "HBTU" significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; "X-Phos" significa diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina; "DIBAH" significa hidruro de diisobutilaluminio; "KOAc" significa acetato de potasio; y "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ -[(1,2- η :4,5- η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio.

45 A. Preparación de los productos intermedios

Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1

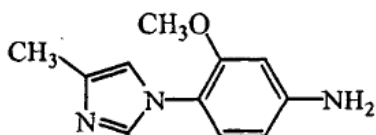
50



Se hizo reaccionar una mezcla de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (50 g, 0,26 mol), 4-metil-1H-imidazol (43,77 g, 0,53 mol) y K₂CO₃ (36,84 g, 0,26 mol) en DMSO (500 ml) en un autoclave bajo atmósfera de N₂ durante 6 h a 150°C. Se realizó esta reacción tres veces con 50 g de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno. Posteriormente, se sometieron las 3 m.r. a tratamiento final juntas. Se vertió la mezcla en 6 l de agua con hielo. Se separó por filtración el sólido y se lavó con H₂O. Se disolvió el sólido en DCM y se lavó esta disolución con H₂O. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el

disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 48,54 g de producto intermedio 1 (26%).

b Preparación del producto intermedio 2a y el producto intermedio 2



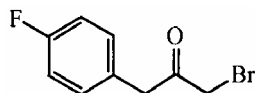
producto intermedio 2a: base libre

producto intermedio 2: sal de HCl (.HCl)

Se disolvió el producto intermedio 1 (13,2 g, 56,6 mmol) en MeOH (250 ml). Se añadió Pd/C (0,5 g) a la disolución y se agitó la suspensión resultante durante la noche a 50°C bajo H₂ (presión atmosférica). Después de la captación de H₂ (1 eq.), se separó por filtración el catalizador. Se evaporó la fase orgánica, produciendo el producto intermedio 2a (base libre). Se disolvió el producto intermedio 2a en una disolución de HCl/EtOH y se agitó durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío. Se cristalizó el residuo en EtOH con éter de petróleo (c.s.) produciendo el producto deseado. Rendimiento: 4,7 g de producto intermedio 2 (41%).

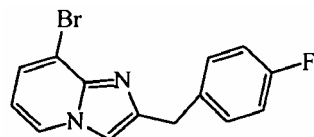
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 3



Se añadió una disolución de bromo (10,49 g, 65,67 mmol) en AcOH (15 ml) a una disolución de 1-(4-fluorofenil)-2-propanona (4,54 g, 29,85 mmol) en AcOH (10 ml) y una disolución de HBr al 48% (5 ml). Se agitó la m.r. durante 6 h a t.a. Posteriormente, se añadió acetona (50 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se concentró la mezcla a vacío y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío durante la noche. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/heptano 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 5,00 g del producto intermedio 3 (72,5%).

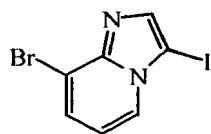
b) Preparación del producto intermedio 4



Se agitó una mezcla de 3-bromo-2-piridinamina (3,12 g, 18,03 mmol) y el producto intermedio 3 (5,00 g, 21,64 mmol) en 100 ml de EtOH y se calentó durante la noche a 75°C. Se evaporaron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disolución de NaOH 0,5 N. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío, produciendo 7 g del producto bruto. Se purificó una parte del producto bruto (3,5 g) mediante HPLC preparativa de fase inversa (FI) [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 1,70 g del producto intermedio 4 (30,9%).

Ejemplo A3

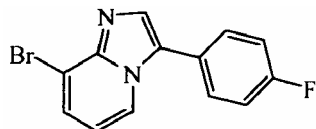
a) Preparación del producto intermedio 5



Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (2,28 g, 10,15 mmol) a una disolución de 8-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (2 g, 10,15 mmol) en CH₃CN (8 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta

99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 2,89 g del producto intermedio 5 (84,6%).

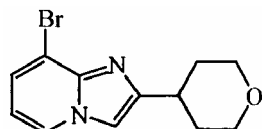
b) Preparación del producto intermedio 6



Se agitó a t.a. una mezcla del producto intermedio 5 (0,577 g, 1,79 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (275 mg, 1,97 mmol), catalizador DAPCy (52,28 mg, 0,089 mmol) y K_3PO_4 (1,14 g, 5,36 mmol) en EtOH (10 ml) durante 2 h. Se retiraron los sólidos por filtración y se evaporó el filtrado a vacío. Se llevó el residuo a DCM, se lavó con una disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío produciendo un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH_3) desde 100/0 hasta 98/2). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,101 g del producto intermedio 6 (19,4%).

Ejemplo A4

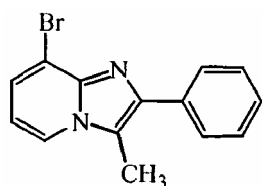
a) Preparación del producto intermedio 7



Se añadieron 3-bromo-2-piridinamina (0,504 g, 2,9 mmol) y K_2CO_3 (0,392 g, 2,84 mmol) a una disolución de 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona (0,784 g, 3,8 mmol) en EtOH (10 ml). Se agitó la m.r. a 75°C durante 4 h y luego se enfrió hasta t.a. Posteriormente, se añadió DCM y se lavó la disolución con una disolución ac. sat. de $NaHCO_3$. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: mezclas de hexano:EtOAc (razones: 15:1; 10:1; 5:1; 1:1)). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 0,096 g del producto intermedio 7 (12,0%).

Ejemplo A5

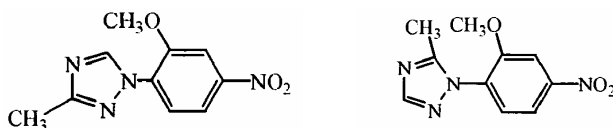
a) Preparación del producto intermedio 8



Se agitó una mezcla de 3-bromo-2-piridinamina (1 g, 5,78 mmol) y 2-bromo-1-fenil-1-propanona (1,48 g, 6,94 mmol) en EtOH (20 ml) y se calentó a 100°C durante 2 días. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH (NH_3) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,850 g del producto intermedio 8 (51,2%).

Ejemplo A6

a) Preparación del producto intermedio 9 y el producto intermedio 10

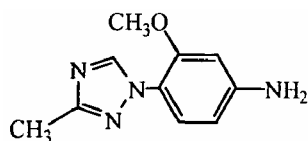


producto intermedio 9

producto intermedio 10

Se agitó a 120°C una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (821,414 mg, 4,8 mmol), 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (800 mg, 9,63 mmol), K₂CO₃ (4,8 mmol) y DMSO (8 ml) durante 1 h. Tras enfriar hasta t.a., se vertió la m.r. en hielo-H₂O. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con H₂O y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 0,554 g del producto intermedio 9 (49%). Se sat. la fase ac. con NaCl, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,147 g del producto intermedio 10 (13%).

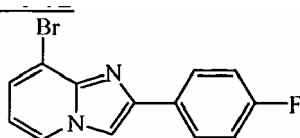
b) Preparación del producto intermedio 11



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (150 mg) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 9 (550 mg, 2,35 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se suspendió el residuo en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento : 0,350 g del producto intermedio 11 (73,0%).

Ejemplo A7

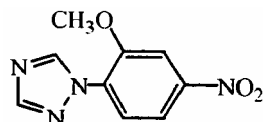
a) Preparación del producto intermedio 12



Se calentó a 75°C una mezcla de 3-bromo-2-piridinamina (50 g, 289 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanon (75,3 g, 346,8 mmol) en EtOH (300 ml) durante 17 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. Se retiró el precipitado formado por filtración, se lavó con EtOH (50 ml) y se secó a vacío, produciendo la fracción 1. Se concentró el filtrado correspondiente hasta un volumen de 100 ml. Se añadieron EtOH (20 ml) y DIPE (100 ml) al concentrado lo que dio como resultado la precipitación del producto. Se retiraron los sólidos por filtración, se lavaron con una mezcla de DIPE (50 ml) y EtOH (10 ml), y se secaron a vacío, produciendo la fracción 2. Se combinaron las fracciones 1 y 2 y se agitaron durante 30 min en una disolución ac. sat. de NaHCO₃ (500 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM (500 ml). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se recrystalizó el residuo en EtOAc. Se retiró el sólido por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 46,5 g del producto intermedio 12 (55,3%).

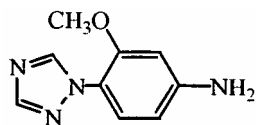
Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 13



Se agitó una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (7 g, 40 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4,28 g, 60 mmol), K₂CO₃ (8,31 g, 60 mmol) y DMF (50 ml) durante 1 h a 75°C. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a EtOAc/H₂O. Se extrajo la fase ac. 3 veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 4,4 g del producto intermedio 13. Se usó el producto bruto tal cual en la siguiente etapa de reacción.

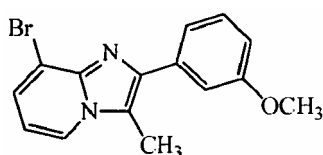
b) Preparación del producto intermedio 14



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (300 mg) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y el producto intermedio 13 (3,13 g, 11,4 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 1,4 g del producto intermedio 14 (64,8%).

Ejemplo A9

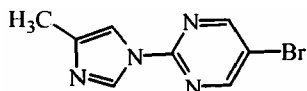
a) Preparación del producto intermedio 15



Se calentaron a la temperatura de reflujo 3-bromo-2-piridinamina (24,9 g, 144 mmol), 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-1-propanona (42 g, 172,8 mmol) y 250 ml de *n*-butanol durante 3 noches. Se separó la mezcla entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida y se cristalizó el residuo en DIPE. Rendimiento: 19 g del producto intermedio 15 (41,6%).

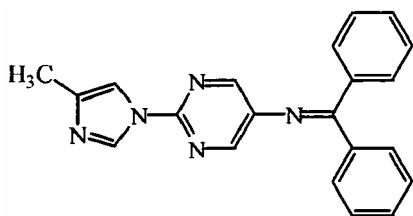
Ejemplo A10

a) Preparación del producto intermedio 16



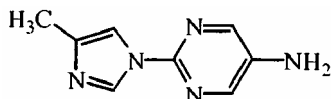
Se calentó a 85°C una mezcla de 4-bromo-2-cloropirimidina (5 g, 25,8 mmol), 4-metil-1H-imidazol (4,25 g, 51,7 mmol) y K₂CO₃ (10,72 g, 77,5 mmol) en NMP (100 ml) durante la noche. Se separó la mezcla entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se añadió H₂O al residuo y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 4,7 g del producto intermedio 16 (76%).

b) Preparación del producto intermedio 17



Se agitó una mezcla de sal de sodio de 2-metil-2-propanol (1,688 g, 17,6 mmol), BINAP (195 mg, 0,314 mmol), Pd₂(dba)₃ (287 mg, 0,314 mmol), producto intermedio 16 (3 g, 12,5 mmol) e imina de benzofenona (2,27 g, 12,5 mmol) en tolueno (40 ml; previamente desoxigenado) y se calentó a 120°C durante 4 h. Se separó la mezcla entre DCM y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 3,4 g del producto intermedio 17 bruto.

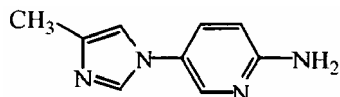
c) Preparación del producto intermedio 18



Se añadió una disolución ac. 1 N de HCl (11 ml, 11 mmol) a una disolución del producto intermedio 17 (3,4 g, 4,1 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se separó el residuo entre DCM y H₂O, se basificó con una disolución ac. de NH₄OH hasta pH 10. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,36 g del producto intermedio 18 (16% a lo largo de 2 etapas).

Ejemplo A11

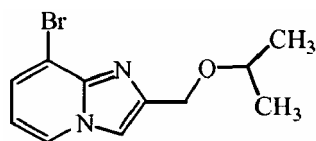
a) Preparación del producto intermedio 19



Se añadió CuI (8,25 g, 43 mmol) bajo un flujo de N₂ a una disolución de 5-bromo-piridin-2-ilamina (5 g, 28,9 mmol), 4-metil-1H-imidazol (5,9 g, 72 mmol) y Cs₂CO₃ (9,4 g, 28,9 mmol) en DMSO (100 ml). Se calentó la m.r. a 130°C durante 2 días, luego se enfrió, y se añadió CH₃CN. Se retiró por filtración un precipitado de color azul. Se concentró el filtrado, y se separó el residuo entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 98/2 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,628 g del producto intermedio 19. Se concentró la fase ac. para precipitar más producto, que se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,16 g del producto intermedio 19 (rendimiento total del 15%).

Ejemplo A12

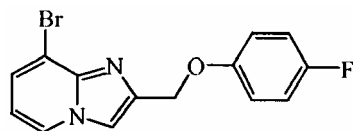
a) Preparación del producto intermedio 20



Se disolvieron sal de ácido clorhídrico de 8-bromo-2-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina (0,3 g, 1,06 mmol), y 2-propanol (0,122 ml g, 1,59 mmol) en DMF (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,106 g, 2,3 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se separó la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc desde 91/9 hasta 83/17). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida. Rendimiento: 0,11 g del producto intermedio 20 (44%).

Ejemplo A13

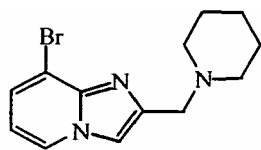
a) Preparación del producto intermedio 21



Se agitaron sal de ácido clorhídrico de 8-bromo-2-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina (0,14 g, 0,5 mmol), 4-fluoro-fenol (0,072 g, 0,64 mmol), y Cs₂CO₃ (0,419 g, 1,29 mmol) en DMF (1,3 ml) a 45°C durante la noche. Se separó la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc desde 100/1 hasta 83/17). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida. Rendimiento: 0,111 g del producto intermedio 21 (69%).

Ejemplo A14

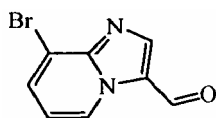
a) Preparación del producto intermedio 22



Se agitaron de sal ácido clorhídrico de 8-bromo-2-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina (0,4 g, 1,42 mmol), piperidina (0,14 ml, 1,56 mmol), y diisopropiletilamina (0,367 ml, 2,13 mmol) en DMA (5 ml) a 50°C durante la noche. Se separó la mezcla entre EtOAc y una disolución ac. sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH desde 95/5 hasta 91/9). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida. Rendimiento: 0,136 g del producto intermedio 22 (33%).

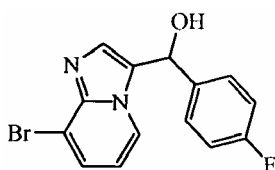
Ejemplo A15

a) Preparación del producto intermedio 23



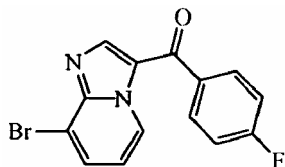
Se añadió oxiclورو de fósforo (0,59 ml, 6,34 mmol) a DMF (7 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante 0,5 h a esta temperatura. Se añadió a 0°C 8-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (0,5 g, 2,53 mmol), y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. en una disolución ac. de Na₂CO₃ enfriada con hielo y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó al aire. Rendimiento: 0,45 g del producto intermedio 23 (78%).

b) Preparación del producto intermedio 24



Se añadió una disolución de 1-bromo-4-fluoro benceno (0,5 g, 2,86 mmol) en THF (6,4 ml) a una suspensión de magnesio (63 mg, 2,6 mmol) y cloruro de etilmagnesio (2 gotas de una disolución 1 M en THF) en THF (6 ml) a t.a. bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la mezcla a reflujo durante 10 min, luego se enfrió hasta t.a. Se añadió la mezcla resultante a una disolución del producto intermedio 23 (0,234 g, 1,04 mmol) en THF (0,9 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. en una disolución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH desde 83/17 hasta 50/50). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida. Rendimiento: 0,07 g del producto intermedio 24 (21%).

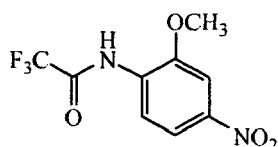
c) Preparación del producto intermedio 25



Se añadió una disolución de Na₂Cr₂O₇ en H₂SO₄ ac. (reactivo de Jones) (0,092 ml, 0,44 mmol) a una disolución del producto intermedio 24 (0,07 g, 0,22 mmol) en acetona (3 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante 15 min. Se añadieron Et₂O (1,5 ml) y 2-propanol (0,046 ml), y se retiró por filtración el sólido de color verde. Se separó el filtrado entre EtOAc y una disolución ac. sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,07 g del producto intermedio 25 que se usó tal cual en la siguiente etapa.

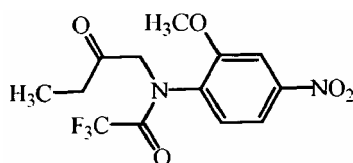
Ejemplo A16

a) Preparación del producto intermedio 26



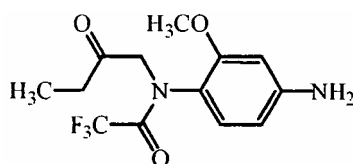
se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (41,4 ml, 0,297 mol) a una disolución de 2-metoxi-4-nitroanilina (50 g, 0,297 mol) en piridina (125 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. y entonces se separó entre DCM y hielo-agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con heptano. Se recogió el sólido y se secó al aire. Rendimiento: 75 g del producto intermedio 26 (95%).

b) Preparación del producto intermedio 27



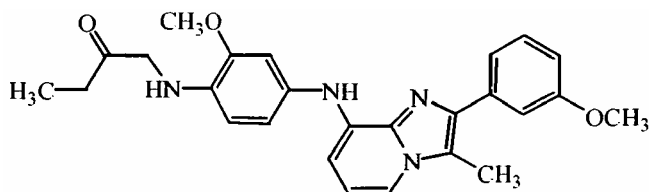
Se añadió gota a gota 1-bromo-butan-2-ona (5 g, 31,8 mmol) a una suspensión del producto intermedio 26 (4,2 g, 15,9 mmol), yoduro de potasio (0,264 g, 1,59 mmol) y Cs₂CO₃ (10,4 g, 31,8 mmol) en DMF (320 ml). Se retiró por filtración el precipitado de color amarillo formado, se lavó con H₂O, y se secó a vacío. Rendimiento: 4,2 g del producto intermedio 27 (79%).

c) Preparación del producto intermedio 28



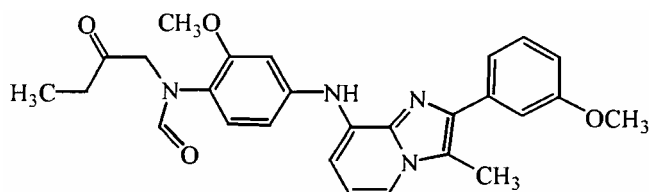
Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y el producto intermedio 27 (4 g, 12 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se separó el residuo entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 2,7 g del producto intermedio 28 (74%).

d) Preparación del producto intermedio 29



Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,99 g, 10,3 mmol), BINAP (0,12 g, 0,193 mmol), diacetato de paladio (II) (29 mg, 0,13 mmol) y el producto intermedio 28 (1,18 g, 3,87 mmol) a una disolución del producto intermedio 15 (818 mg, 2,58 mmol) en tolueno (15 ml) y se purgó la mezcla con N₂ durante 5 min. Se agitó la m.r. y se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. Se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/ MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 236 mg del producto intermedio 29 (21%).

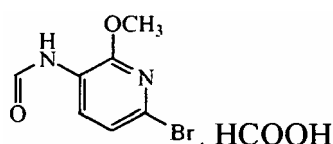
e) Preparación del producto intermedio 30



Se agitó una mezcla de ácido fórmico (0,2 ml, 2,07 mmol) y Ac_2O (3 ml) se agitó a 0°C durante 0,5 h. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio 29 (230 mg, 0,52 mmol) en DCM (6 ml) y se agitó la m.r. resultante a t.a. durante 1 h. Se neutralizó la m.r. hasta pH 7 con una disolución ac. 1 N de NaOH, y luego se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 250 mg del producto intermedio 30 que se usó tal cual en la siguiente etapa.

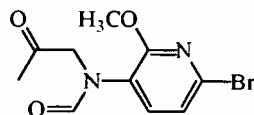
Ejemplo A17

a) Preparación del producto intermedio 31



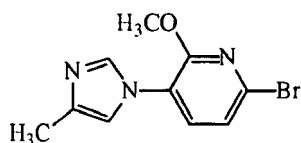
Se agitó una mezcla de ácido fórmico (12,8 ml, 340 mmol) y Ac_2O (8,54 ml, 91 mmol) se agitó a t.a. durante 40 min. Se añadió gota a gota una disolución de 3-amino-6-bromo-2-metoxi-piridina (5 g, 24,6 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la m.r. resultante durante la noche a 60°C . Se enfrió la m.r. y se vertió en hielo-agua. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó (H_2O) y se secó. Rendimiento: 5,2 g del producto intermedio 31 (76%; obtenido como una sal de ácido fórmico .HCOOH).

b Preparación del producto intermedio 32



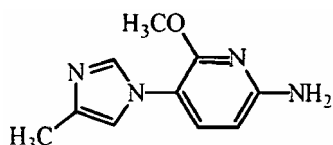
Se añadió gota a gota 1-cloro-propan-2-ona (4,34 g, 46,9 mmol) a una mezcla del producto intermedio 31 (5,2 g, 18,8 mmol), KI (0,343 g, 2,06 mmol) y Cs_2CO_3 (21,4 g, 65,9 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y entonces se vertió en hielo-agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 4,43 g del producto intermedio 32 (82%).

c) Preparación del producto intermedio 33



Se añadió el producto intermedio 32 (4,4 g, 15,3 mmol) a una mezcla de $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (5,41 g, 70,2 mmol) en AcOH (10 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 1 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en una mezcla de hielo-agua y EtOAc. Se basificó la mezcla con una disolución ac. al 50% p/v de NaOH hasta pH 9. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se usó el sólido tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,78 g del producto intermedio 33 bruto.

d) Preparación del producto intermedio 34

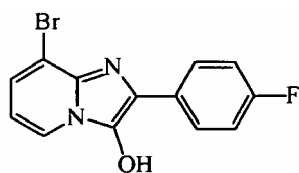


Se agitaron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,717 g, 7,46 mmol), BINAP (464 mg, 0,746 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

(342 mg, 0,373 mmol), producto intermedio 33 (1,0 g, 3,73 mmol) e imina de benzofenona (0,845 g, 4,66 mmol) en tolueno (20 ml; previamente desoxigenado) y se calentaron a 100°C durante 2 h en condiciones de microondas. Se enfrió la mezcla, y se eliminó el disolvente a vacío. THF (50 ml) y se añadieron una disolución ac. 1 N de HCl (50 ml) al residuo y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se basificó la m.r. con una disolución ac. al 10% de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,6 g del producto intermedio 34 (52% rendimiento a lo largo de 2 etapas de reacción).

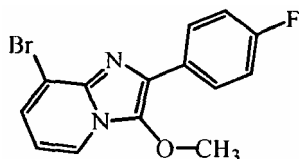
10 Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 35



Se añadió éterato de BF₃ (0,154 ml, 1,32 mmol) a una mezcla de 4-fluorofenilgloxal hidratado (4,5 g, 26,5 mmol) y 2-amino-3-bromopiridina (4,72 g, 26,5 mmol) en DCM (100 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 6 h. Se retiró por filtración el precipitado resultante y se secó a vacío. Rendimiento: 4 g del producto intermedio 35 (49%).

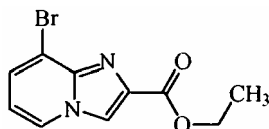
20 b) Preparación del producto intermedio 36



Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 414 mg, 10,3 mmol) a una disolución enfriada con hielo del producto intermedio 35 (1,06 g, 3,45 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la m.r. a 0°C durante 15 min, luego se añadió CH₃I (0,258 ml, 4,14 mmol) y se agitó la m.r. resultante a t.a. durante la noche. Se extinguió la m.r. con H₂O, y luego se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H₂O, se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 445 mg del producto intermedio 36 (40%).

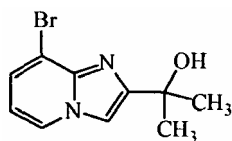
Ejemplo A19

35 a) Preparación del producto intermedio 37



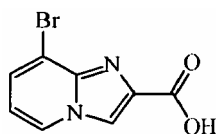
Se disolvieron 2-amino-3-bromopiridina (12,0 g, 69 mmol) y éster etílico del ácido 3-bromo-pirúvico (20,0 g, 0,104 mol) en EtOH y se calentó a reflujo durante 60 h. Se enfrió la disolución hasta t.a. y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat., H₂O y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 10 g del producto intermedio 37 (50%).

b) Preparación del producto intermedio 38



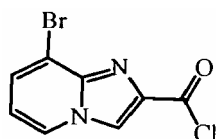
Se añadió el producto intermedio 37 (350 mg, 1,3 mmol) a una disolución puesta a reflujo de CH_3MgBr (3 M en THF, 0,91 ml, 2,73 mmol) en THF (10,5 ml), y se continuó con el reflujo durante 15 min. Se enfrió la disolución hasta t.a. entonces se añadió H_2O y se agitó la disolución durante 5 min. Se acidificó la disolución con HCl ac. 1 N hasta pH 2. Se evaporó el THF a presión reducida. Se añadió una disolución sat. de K_2CO_3 hasta pH neutro. Se extrajo la mezcla dos veces con éter. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 240 mg del producto intermedio 38 (72%).

c) Preparación del producto intermedio 39



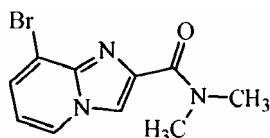
Se disolvió el producto intermedio 37 (2,02 g, 7,4 mmol) en una mezcla de dioxano/ H_2O (16 ml/4 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió LiOH (355 mg, 14,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 h a t.a. Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida. Se enfrió la mezcla usando un baño de hielo, y se acidificó con una disolución ac. 1 N de HCl hasta pH 4. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó con agua fría (10 ml), y se secó a vacío. Rendimiento 1,5 g del producto intermedio 39 (88%).

d) Preparación del producto intermedio 40



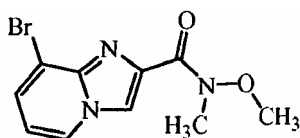
Se añadió SOCl_2 (15 ml, 206 mmol) lentamente al producto intermedio 39 (1,6 g, 6,6 mmol) mientras se enfriaba con hielo. Se calentó la disolución resultante a la temperatura de reflujo durante 4 h, y luego se enfrió hasta t.a. y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con DIPE y finalmente se secó el producto. Rendimiento: 1,7 g del producto intermedio 40 (99%).

e) Preparación del producto intermedio 41



Se añadió una disolución 2 M de dimetilamina en THF (0,58 ml, 1,16 mmol) a una suspensión enfriada con hielo del producto intermedio 40 (300 mg, 1,16 mmol) en THF (5 ml). Se selló el vial de reacción y se agitó durante 3 h a t.a. Se añadió otro equivalente de dimetilamina (0,58 ml, 1,16 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 151 mg del producto intermedio 41 (49%).

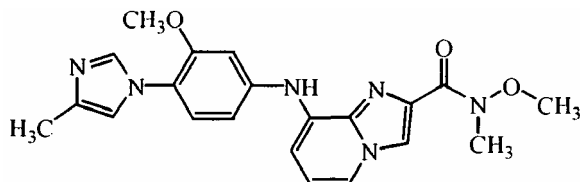
f) Preparación del producto intermedio 42



Se agitó una suspensión del producto intermedio 39 (322 mg, 1,34 mmol) y carbonildiimidazol (238 mg, 1,47 mmol) en THF (11 ml) a t.a. durante 2 h. Se añadió DIPEA (0,233 ml, 1,34 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Entonces se añadió DMF (2 ml) a la suspensión y se agitó la mezcla durante 60 h a t.a. Se enfrió la m.r.

hasta 0°C y se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina (143 mg, 1,47 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 h a t.a. Se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó 3 veces con H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 216 mg del producto intermedio 42 (57%).

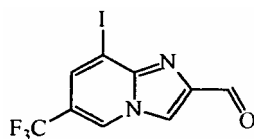
g) Preparación del producto intermedio 43



Se añadieron el producto intermedio 2a (80 mg, 0,396 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,044 mmol), X-phos (42 mg, 0,088 mmol) y Cs₂CO₃ (430 mg, 1,32 mmol) a una disolución del producto intermedio 42 (125 mg, 0,44 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 90°C durante 22 h. Entonces, se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 71 mg del producto intermedio 43 (40%).

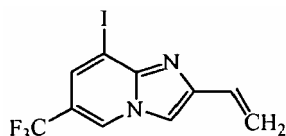
Ejemplo A20

a) Preparación del producto intermedio 44



Se añadió DIBAH (1 M en hexano, 2,6 ml, 2,6 mmol) a una disolución enfriada (-78°C) de 8-yodo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,6 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la m.r. a -78°C durante 1 h, entonces se añadió otro eq. de DIBAH (1 M en hexano) y se continuó con la agitación a -78°C durante 1 h. Se extinguió la m.r. con H₂O (5 ml). Se repartió la mezcla entre DCM y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), y se filtró. Se añadió MnO₂ (4,53 g, 52 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se filtró la mezcla sobre una capa de tierra de diatomeas, y se concentró el filtrado a vacío. Rendimiento: 0,51 g del producto intermedio 44 (usado tal cual en la siguiente etapa de reacción).

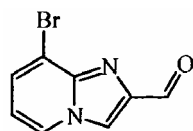
b) Preparación del producto intermedio 45



Se agitó a 0°C una disolución de KO^tBu (0,505 g, 4,5 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,6 g, 4,5 mmol) en Et₂O (15 ml) durante 1 h. Se añadió a 0°C una disolución del producto intermedio 44 (0,51 g, 1,5 mmol) en Et₂O (10 ml), y se agitó la m.r. durante 18 h a t.a. Se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se hizo reaccionar el residuo de nuevo en las mismas condiciones de reacción y se sometió a tratamiento final. Se purificó el residuo ahora obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 55 mg del producto intermedio 45 (11%).

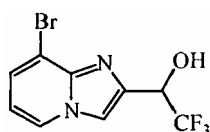
Ejemplo A21

a) Preparación del producto intermedio 46



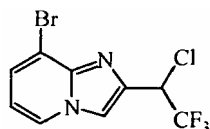
Se añadió gota a gota 1,1,3-tricloroacetona (11,3 ml, 88,7 mmol) en DME (10 ml) a una disolución de 2-amino-3-bromopiridina (10,0 g, 57,8 mmol) en DME (90 ml) y se calentó a 40°C durante la noche. Se calentó entonces la m.r. a 80°C durante 4 h, se enfrió hasta t.a. y se añadió DIPEA (10 ml, 57,8 mmol). Posteriormente, se calentó la m.r. a 80°C durante 60 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se añadieron DCM y H₂O. Se alcalinizó la mezcla mediante la adición de K₂CO₃, entonces se filtró y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM, y se lavó la fase orgánica combinada con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto (una mezcla del producto intermedio 46 y el precursor de dicloro) y se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió una suspensión de CaCO₃ (13,1 g, 131 mmol) en H₂O (200 ml) al residuo y se calentó la m.r. a 90°C durante 1 h, y luego durante la noche a t.a. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 7,25 g del producto intermedio 46 (56%).

b) Preparación del producto intermedio 64



Se añadió trimetil-trifluorometil-silano (8,25 ml, 55,8 mmol) a una disol. desgasificada y enfriada con hielo del producto intermedio 46 (6,1 g, 27,1 mmol) en DME (92 ml). Se añadió CsF (823 mg, 5,4 mmol) a esta mezcla y se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se añadió otro eq. de trimetil-trifluorometil-silano y se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se enfrió la m.r. en un baño de hielo, y se añadió una disol. ac. 1 N de HCl (40 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 5 h. Se añadió una disol. ac. 1 N de HCl (10 ml) adicional y se agitó la mezcla a 45°C durante la noche. Se concentró parcialmente la mezcla a vacío para eliminar los disolventes orgánicos. Se añadió H₂O, y se enfrió la mezcla y se basificó con una disolución ac. sat. de NaHCO₃ hasta pH 8. Se retiraron por filtración los sólidos resultantes, se lavaron con H₂O y se secaron a vacío. Rendimiento: 5,9 g del producto intermedio 64 (74%).

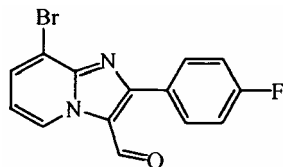
c) Preparación del producto intermedio 65



Se añadieron SOCl₂ (0,44 ml, 6 mmol) y piridina (0,244 ml, 3 mmol) a una disolución del producto intermedio 64 (490 mg, 1,51 mmol) en DCM (10 ml) mientras se enfriaba con hielo. Se calentó la disolución resultante a 45°C durante la noche, y luego se enfrió hasta t.a. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución ac. de K₂CO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 0,55 g del producto intermedio 65 bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

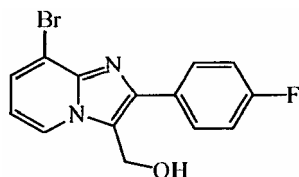
Ejemplo A22

a) Preparación del producto intermedio 47



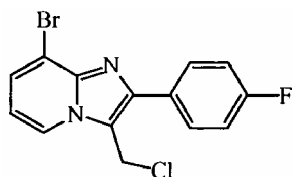
Se añadió oxidocloruro de fósforo (1,25 ml, 13,7 mmol) a DMF (3,5 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C. Se añadió a 0°C el producto intermedio 12 (1 g, 3,44 mmol), y se agitó la m.r. a t.a. y se añadió DMF (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. sobre hielo y se neutralizó la mezcla añadiendo NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó. Rendimiento: 0,625 g del producto intermedio 47 (57%).

b) Preparación del producto intermedio 48



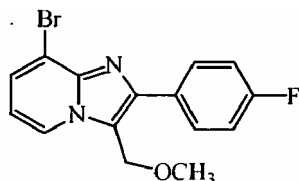
Se añadió NaBH_4 (28 mg, 0,75 mmol) a una disolución del producto intermedio 47 (200 mg, 0,63 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 15 min y luego se eliminaron los disolventes. Se repartió el residuo entre DCM y H_2O . Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 90 mg del producto intermedio 48 (45%).

c) Preparación del producto intermedio 49



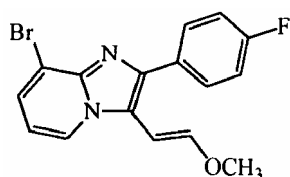
Se añadió SOCl_2 (33 mg, 0,28 mmol) al producto intermedio 48 (90 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min, entonces se añadió una disol. ac.sat. de NaHCO_3 , y se separó la fase orgánica. Se filtró la fase orgánica sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Rendimiento: 90 mg del producto intermedio 49 (95%).

d) Preparación del producto intermedio 50



Se añadió una disolución 0,5 M de NaOMe en MeOH (0,64 ml, 0,32 mmol) a una disolución del producto intermedio 49 (90 mg, 0,265 mmol) en MeOH (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se eliminaron los disolventes a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H_2O . Se filtró la fase orgánica sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 60 mg del producto intermedio 50 (67%).

e) Preparación del producto intermedio 51

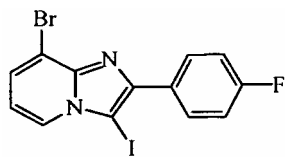


mezcla E/Z

Se añadió una disolución de KOtBu (0,87 g, 7,74 mmol) en THF (7 ml) a una suspensión de cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio (1,53 g, 4,47 mmol) en THF (3 ml) a -15°C . Se agitó la m.r. durante 30 min. Posteriormente, se añadió a 5°C una disolución del producto intermedio 47 (0,95 g, 3 mmol) en THF (3 ml) y se agitó la m.r. durante 1 h a t.a. Se repartió la m.r. entre DCM y H_2O . Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 700 mg del producto intermedio 51 (68%; mezcla E/Z).

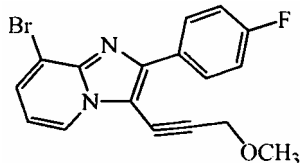
Ejemplo A23

a) Preparación del producto intermedio 52



Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (2,32 g, 10,3 mmol) al producto intermedio 12 (2 g, 6,87 mmol) en DCM (25 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y luego se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 1,2 g del producto intermedio 52 (42%).

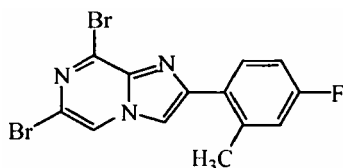
b) Preparación del producto intermedio 53



Se agitó a 50°C una mezcla del producto intermedio 52 (600 mg, 1,44 mmol), 3-metoxi-propino (111 mg, 1,58 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (40 mg, 0,057 mmol), CuI (10 mg, 0,053 mmol) en Et₃N (6 ml) durante 20 h bajo una atmósfera de N₂. Se repartió la mezcla entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 170 mg del producto intermedio 53 (33%).

Ejemplo A24

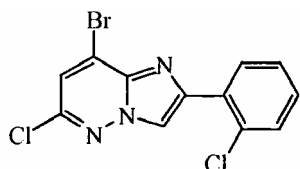
Preparación del producto intermedio 54



Se calentó una mezcla de 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (5 g, 19,8 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-etanona (13,7 g, 59,3 mmol) a 100°C durante 76 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 3,1 g del producto intermedio 54 (41%).

Ejemplo A25

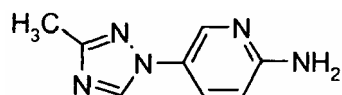
Preparación del producto intermedio 55



Se calentó a 100°C una mezcla de 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (5 g, 24 mmol) y 2-bromo-1-(2-cloro-fenil)-etanona (10 g, 43 mmol) en 2-propanol (20 ml) durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con DIPE. Se disolvió el sólido en DCM y se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 3,1 g del producto intermedio 55 (38%).

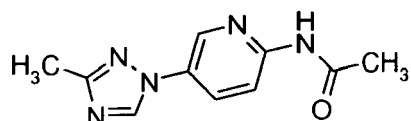
Ejemplo A26

a) Preparación del producto intermedio 56



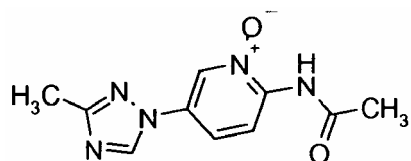
Se añadieron CuI (1,71 g, 8,9 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (1,91 ml, 17,92 mmol) a una mezcla de 2-amino-5-yodopiridina (5,03 g, 22,4 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,42 g, 29,1 mmol) y Cs₂CO₃ (14,60 g, 44,81 mmol) en DMF (40 ml). Se calentó la m.r. a 110°C durante 7 h., se enfrió la m.r., se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con H₂O. Se extrajo la fase de H₂O 5 veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,5 g del producto intermedio 56 (38%).

b) Preparación del producto intermedio 57



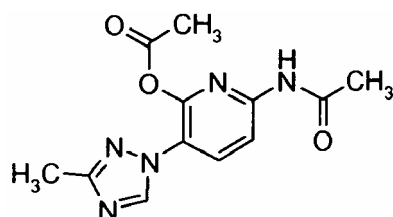
Se disolvió el producto intermedio 56 (3,3 g, 18,8 mmol) en THF (20 ml). Se añadieron Et₃N (13,1 ml, 94,2 mmol) y Ac₂O (17,8 ml, 188,4 mmol). Se agitó la m.r. a 65°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 3,25 g del producto intermedio 57 (79%).

c) Preparación del producto intermedio 58



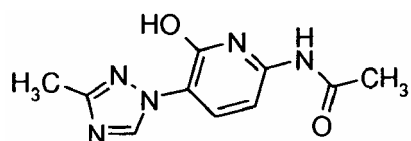
Se disolvió el producto intermedio 57 (10 g, 46,0 mmol) en DCM (500 ml). Se añadió mCPBA (14,75 g, 59,84 mmol) a la disolución. Se agitó la m.r. a t.a. durante 18 h. DCM y se añadió una disolución de NaHCO₃ al 10% en H₂O. Se separó la fase orgánica, y se lavó 2 veces con una disolución de NaHCO₃ al 10% en H₂O. Se extrajeron las fases ac. combinadas 10 veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10,1 g del producto intermedio 58 (94%).

d) Preparación del producto intermedio 59



Se disolvió el producto intermedio 58 (10,1 g, 43,3 mmol) en Ac₂O (307 ml, 3,25 mol). Se agitó la m.r. a 80°C durante 2 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el sólido resultante. Rendimiento: 10,5 g del producto intermedio 59 bruto, que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

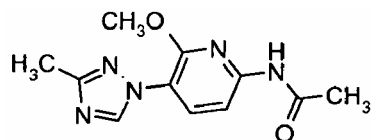
e) Preparación del producto intermedio 60



Se añadieron el producto intermedio 59 (2,5 g, 9,1 mmol) y K₂CO₃ (1,26 g, 9,1 mmol) a MeOH (30 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se purificó el residuo sin evaporación del disolvente mediante cromatografía ultrarrápida en

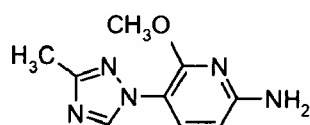
columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 1 g del producto intermedio 60 (47%).

5 f) Preparación del producto intermedio 61



10 Se agitaron el producto intermedio 60 (1 g, 4,28 mmol), CH₃I (0,4 ml, 6,43 mmol) y Ag₂CO₃ (1,18 g, 4,29 mmol) en DMF (50 ml) a 60°C durante 4 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc desde 100/0 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 450 mg del producto intermedio 61 (42%).

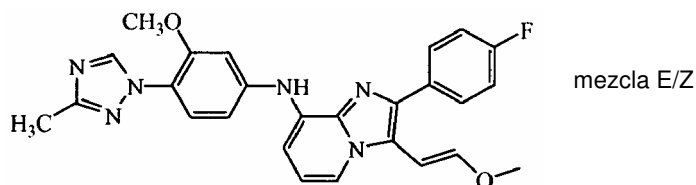
15 g) Preparación del producto intermedio 62



20 Se disolvió el producto intermedio 61 (1,1 g, 4,45 mmol) en MeOH (120 ml) y se añadió NaOH al 10% en H₂O (30 ml). Se agitó la m.r. a 80°C durante 3 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 870 mg del producto intermedio 62 (95%).

25 Ejemplo A27

Preparación del producto intermedio 63

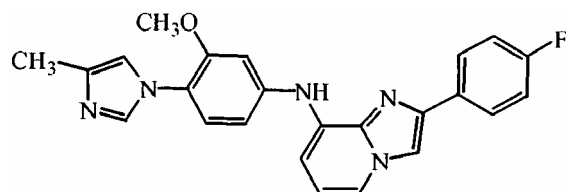


30 Se preparó el producto intermedio 63 haciendo reaccionar los productos intermedios 11 y 51 de manera idéntica al procedimiento descrito para el compuesto 181, ejemplo B11.a.

35 B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

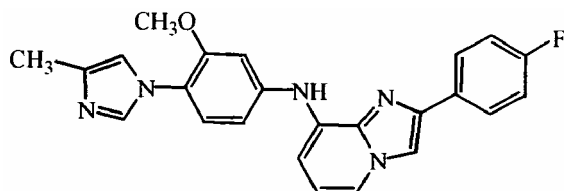
a) Preparación del compuesto 1



40 Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,495 g, 5,15 mmol), BINAP (0,08 g, 0,13 mmol), diacetato de paladio (II) (19 mg, 0,08 mmol) y el producto intermedio 2 (0,454 g, 2,23 mmol) a una disolución de 8-bromo-2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina (0,5 g, 1,72 mmol) en tolueno (20 ml) y se purgó la mezcla con N₂ durante 5 min.
45 Se agitó la m.r. y se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. Se añadió EtOAc, y se lavó la mezcla con H₂O y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el

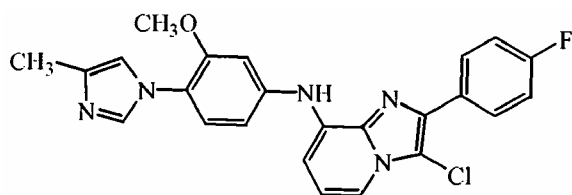
residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 0,49 g del compuesto 1 (69%).

5 a-1) Preparación del compuesto 1 (procedimiento alternativo)



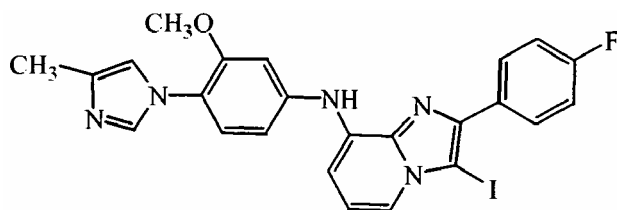
10 Se purgó con N₂ una disolución de 8-bromo-2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridina (3,2 g, 10,99 mmol) en tolueno (100 ml) calentada en un baño de aceite de 80°C, durante 15 min. Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (4,23 g, 43,97 mmol), BINAP (0,51 g, 0,82 mmol), diacetato de paladio (II) (0,12 g, 0,55 mmol) y el producto intermedio 2 (3,16 g, 13,19 mmol) y se continuó con la purga con N₂ durante 5 min. Se calentó el baño de aceite hasta 100°C y se agitó la m.r. durante 16 h a esta temperatura. Se añadió H₂O y se diluyó adicionalmente con EtOAc (300 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío produciendo un sólido blanquecino. Se trituró esta fracción bajo DIPE/CH₃CN y se agitó durante 2 h. Se recogió un sólido blanco y se secó al aire. Rendimiento: 3,74 g del compuesto 1 (82,3%).

20 b) Preparación del compuesto 2



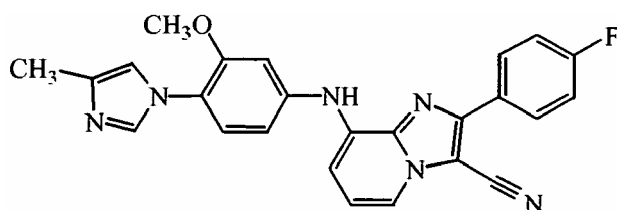
25 Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (72 mg, 0,54 mmol) al compuesto 1 (223 mg, 0,54 mmol) en DCM (25 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se extinguió la m.r. con una disolución ac. de NaOH (10 ml; disolución 1 M) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 120 mg del compuesto 2 (50%).

30 c) Preparación del compuesto 57



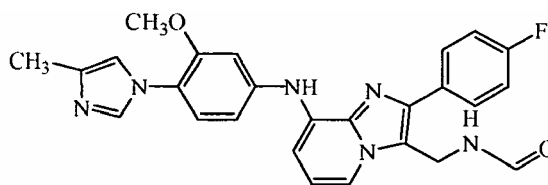
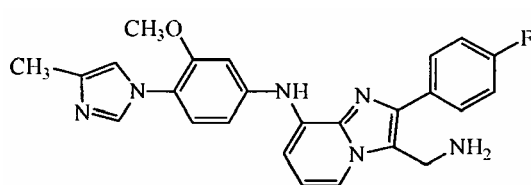
35 Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (3,282 g, 14,6 mmol) al compuesto 1 (5,02 g, 12,1 mmol) en una mezcla de cloroformo (500 ml) y ácido acético (20 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h, y luego se añadieron una disolución ac. al 10% de Na₂SO₃ (50 ml) y cloroformo (100 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución ac. al 10% de Na₂SO₃ (25 ml) y una disolución ac. 1 N de NaOH. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró, se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 5,76 g del compuesto 57 (88%).

45 d) Preparación del compuesto 58



Se cargó una mezcla del compuesto 57 (500 mg, 0,927 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0,0185 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (20,5 mg, 0,037 mmol), zinc (7,3 mg, 0,11 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ en DMA (10 ml) en un vial de microondas bajo una atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla y se calentó a 150°C usando irradiación de microondas durante 1 h. Se vertió la m.r. en una disolución ac. de NH_4OH y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/ $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 275 mg del compuesto 58 (68%).

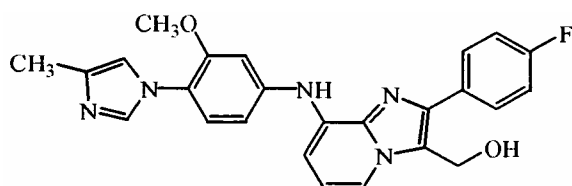
e) Preparación de los compuestos 122 y 100



compuesto 122 compuesto 100

Se agitó a 14°C una mezcla del compuesto 58 (150 mg, 0,34 mmol), níquel Raney (50 mg), en una disolución 7 N de NH_3 en MeOH (40 ml) bajo H_2 (presión atmosférica). Tras la captación de H_2 (2 eq.), se retiró por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se lavó con DMF. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (10 μm , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución al 0,05% de TFA en H_2O y CH_3CN al 5%)/ CH_3CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 41 mg del compuesto 122 (27%) y 11 mg del compuesto 100 (7%).

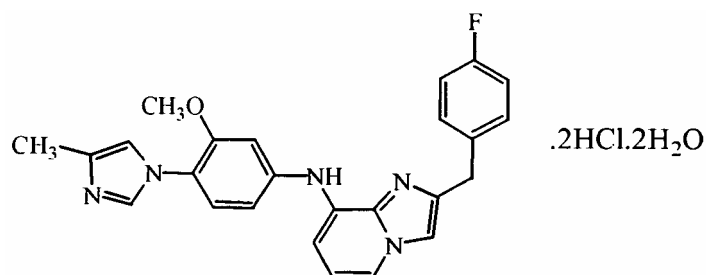
f) Preparación del compuesto 101



Se presurizó una mezcla del compuesto 57 (1570 mg, 2,91 mmol), diacetato de paladio (II) (13 mg, 0,058 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (48 mg, 0,116 mmol), KOAc (570 mg, 5,82 mmol) en una mezcla 1/1 de THF/ MeOH (20 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de CO de 30 bar. Se agitó la mezcla y se calentó a 100°C durante 16 h. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H_2O , y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo (400 mg, 0,85 mmol) en THF (2 ml) y se añadió a una suspensión de LiAlH_4 (32 mg) en THF (14 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a t.a. Posteriormente, se añadieron H_2O (1 ml) y una disolución ac. 1 N de NaOH (3 ml). Se extrajo la mezcla resultante con DCM y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 46 mg del compuesto 101 (12%).

Ejemplo B2

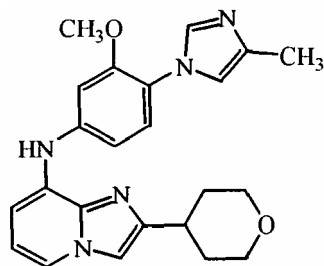
Preparación del compuesto 3



Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (384,42 mg, 4 mmol), BINAP (46,7 mg, 0,075 mmol), diacetato de paladio (II) (11,33 mg, 0,05 mmol) y el producto intermedio 2 (359,56 mg, 1,5 mmol) a una disolución del producto intermedio 4 (305,15 mg, 1 mmol) en tolueno (10 ml; previamente desoxigenado) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. durante la noche a 100°C . Posteriormente, se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en Et_2O , y luego se añadió HCl 1 N en Et_2O . Se retiró por filtración el precipitado (sal de HCl) y se secó. Rendimiento: 0,145 g del compuesto 3 (27,0%; $\cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Ejemplo B3

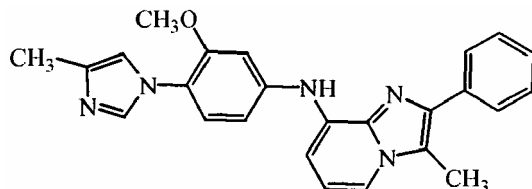
Preparación del compuesto 4



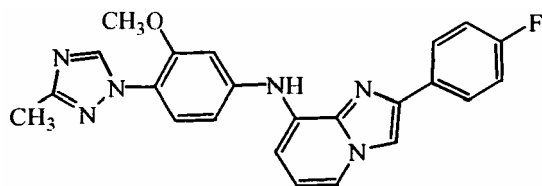
Se añadieron el producto intermedio 2 (0,106 g, 0,44 mmol), diacetato de paladio (II) (0,004 g, 0,017 mmol), sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,131 g, 1,37 mmol) y BINAP (0,016 g, 0,026 mmol) a una disolución del producto intermedio 7 (0,096 g, 0,34 mmol) en tolueno (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se burbujeó gas N_2 a través de la suspensión y se calentó la suspensión durante la noche a 100°C . Se permitió que se enfriase la m.r. hasta t.a. y entonces se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/1 hasta 20/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se recrystalizó el residuo en DIPE. Se secó el producto a vacío a t.a. Rendimiento: 0,079 g del compuesto 4 (57%).

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 5



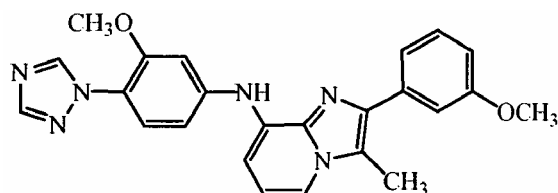
Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (256 mg, 2,66 mmol), BINAP (31,1 mg, 0,05 mmol), diacetato de paladio (II) (7,54 mg, 0,033 mmol) y el producto intermedio 2a (203 mg, 1 mmol) a una disolución del producto intermedio 8 (191,21 mg, 0,67 mmol) en tolueno (8 ml; previamente desoxigenado) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. durante la noche a 100°C . Entonces, se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el residuo en DIPE/ CH_3CN . Se retiró por filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,195 g del compuesto 5 (71,5%).

Ejemplo B5Preparación del compuesto 6

5

Se añadieron sal de sodio de 2-metil-2-propanol (276 mg, 2,78 mmol), BINAP (45 mg, 0,07 mmol), diacetato de paladio (II) (10 mg, 0,046 mmol) y el producto intermedio 11 (189 mg, 0,93 mmol) a una disolución del producto intermedio 12 (270 mg, 0,93 mmol) en tolueno (5 ml; previamente desgasificado y puesto bajo N₂). Se desgasificó la m.r. y se puso bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la m.r. durante la noche a 100°C. Se añadió H₂O (c.s.) y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó. Se suspendió el residuo en DIPE (c.s.) y una gota de CH₃CN. Se retiró por filtración el producto y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 73 mg del compuesto 6.

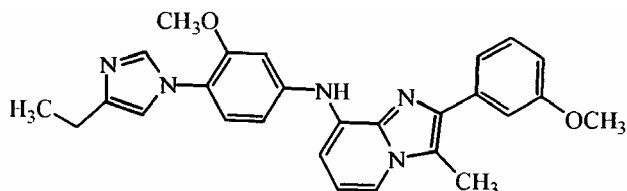
15

Ejemplo B6Preparación del compuesto 7

20

Se añadieron el producto intermedio 14 (190 mg, 1 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), X-Phos (105 mg, 0,22 mmol) y Cs₂CO₃ (978 mg, 3 mmol) a una disolución del producto intermedio 15 (317 mg, 1 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH(NH₃) de 100/0 a 98/2). Se recogió la primera fracción de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,038 g del compuesto 7 (8,9%). Se recogió una segunda fracción de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 250 mg del compuesto 7 bruto. Se purificó adicionalmente esta fracción en bruto mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 181 mg del compuesto 7 (42,4%).

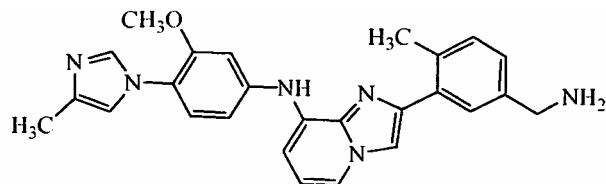
30

Ejemplo B7Preparación del compuesto 63

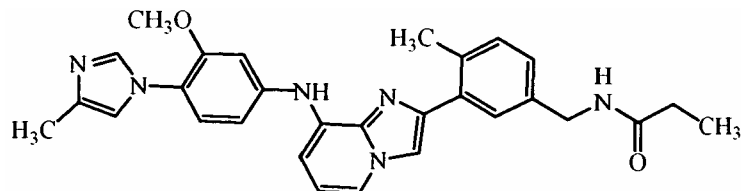
35

Se añadió el producto intermedio 30 (220 mg, 0,466 mmol) a una mezcla de NH₄(OAc) (0,179 g, 2,32 mmol) en ácido acético (3 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 1 h. Se neutralizó la m.r. hasta pH 7 con una disolución ac. 1 N de NaOH y luego se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 88 mg del compuesto 63 (41,7%).

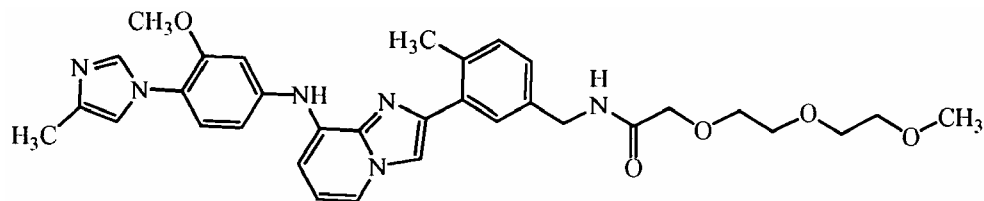
45

Ejemplo B8a) Preparación del compuesto 107

Se agitó a 14°C una mezcla del compuesto 105 (preparado de manera análoga al compuesto 7, ejemplo B6) (432 mg, 0,99 mmol), níquel Raney (200 mg), en una disolución 7 N de NH₃ en MeOH (100 ml) bajo H₂ (presión atmosférica). Tras la captación de H₂ (2 eq.), se retiró por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se lavó con MeOH. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H₂O y se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 350 mg del compuesto 107 (80%).

b) Preparación del compuesto 111

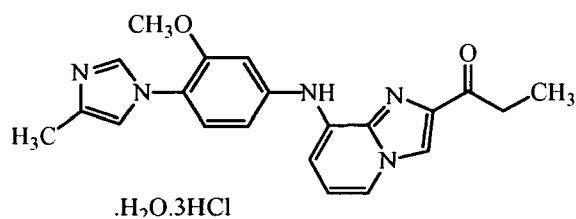
Se añadió cloruro de n-propionilo (3,8 ml, 0,043 mmol) a una mezcla enfriada con hielo del compuesto 107 (20 mg, 0,046 mmol) y Et₃N (13 µl, 0,091 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 24 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 93/7). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10 mg del compuesto 111 (44%).

c) Preparación del compuesto 114

.3H₂O.1.7HCl

Se añadió HBTU (107 mg, 0,28 mmol) a una disolución de ácido [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acético (40 µl, 0,26 mmol) y DIPEA (57 µl, 0,32 mmol) en DMF (1 ml). Tras agitar durante 10 min a t.a., se añadió el compuesto 107 (95 mg, 0,22 mmol) a la mezcla y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM. Se lavó la fase orgánica con H₂O y con una disolución ac. sat. de Na₂CO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se disolvió el aceite resultante en CH₃CN y se convirtió en la sal de HCl añadiendo una disolución 6 N de HCl en 2-propanol. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío. Rendimiento: 36 mg del compuesto 114 (23%; 3H₂O.1.7HCl).

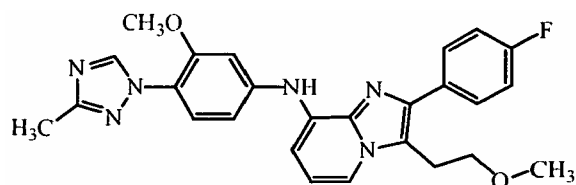
Ejemplo B9Preparación del compuesto 117



Se añadió una disolución 1 M de CH₃CH₂MgBr en THF (0,49 ml, 0,49 mmol) a una disolución enfriada con hielo del producto intermedio 43 (50 mg, 0,12 mmol) en THF (1 ml) bajo atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. hasta t.a. y se agitó durante 2 h, luego se enfrió de nuevo hasta 0°C y se añadió más CH₃CH₂MgBr (0,25 ml, 0,25 mmol). Se calentó la disolución hasta t.a., se agitó durante 2 h, se enfrió de nuevo hasta 0°C y se añadió de nuevo CH₃CH₂MgBr (0,25 ml, 0,25 mmol). Se calentó la m.r. hasta t.a. y se agitó durante 2 h. Se añadió H₂O y se acidificó la disolución hasta pH 3 usando una disolución ac. 1 N de HCl. Se agitó la disolución durante 45 min y se basificó usando NaHCO₃. Se evaporaron los componentes volátiles. Se extrajo el producto 3 veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 (10 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se disolvió el aceite resultante en CH₃CN y se añadió una disolución 6 N de HCl en 2-propanol. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío. Rendimiento: 15 mg del compuesto 117 (32%; .H₂O.3HCl).

Ejemplo B10

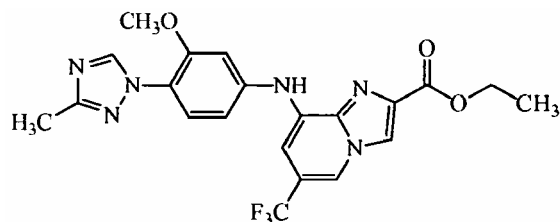
Preparación del compuesto 127



Se agitó una mezcla del producto intermedio 63 (350 mg, 0,74 mmol) y níquel Raney (50 mg), en THF (40 ml) a t.a. bajo H₂ (presión atmosférica). Tras la captación de H₂ (1 eq.), se retiró por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE y una gota de CH₃CN. Entonces se secó el producto a vacío. Rendimiento: 26 mg del compuesto 127 (7%).

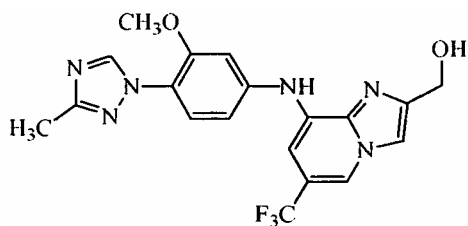
Ejemplo B11

a) Preparación del compuesto 181



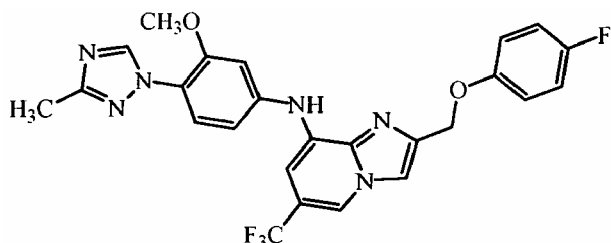
Se añadieron el producto intermedio 11 (408 mg, 2 mmol), Pd₂(dba)₃ (184 mg, 0,2 mmol), X-phos (0,21 g, 0,044 mmol) y Cs₂CO₃ (1,95 g, 6 mmol) a una disolución de 8-yodo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,768 g, 2 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 2 h. Entonces, se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente: Rendimiento: 0,509 g del compuesto 181 (55%).

b) Preparación del compuesto 152



Se añadió gota a gota una disolución del compuesto 181 (0,509 g, 1,1 mmol) en THF (3,3 ml) a una suspensión de LiAlH_4 (84 mg, 2,2 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución ac. 3 N de NaOH, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 50/1 hasta 10/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 377 mg del compuesto 152 (82%).

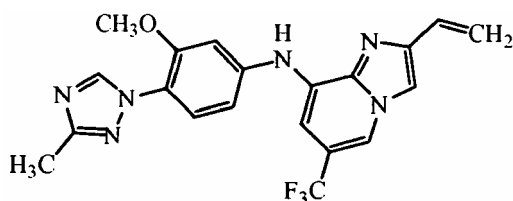
c) Preparación del compuesto 147



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,12 ml, 0,62 mmol) a una disolución de PPh_3 (0,167 g, 0,64 mmol) en THF (40 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla durante 30 min. Posteriormente, se añadieron el compuesto 152 (0,172 g, 0,41 mmol) y 4-fluorofenol (46 mg, 0,41 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h y entonces se repartió entre DCM y una disolución ac. 1 N de NaOH. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Luna C 18, fase móvil: gradiente de (disolución ac. 25 mM de NH_4HCO_3)/($\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 1/1) desde 47/53 hasta 18/82]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 46 mg del compuesto 147 (22%).

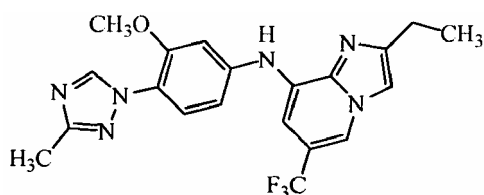
Ejemplo B12

a) Preparación del compuesto 154



Se añadieron el producto intermedio 11 (38 mg, 0,15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,015 mmol), X-phos (14 mg, 0,015 mmol) y Cs_2CO_3 (145 mg, 0,44 mmol) a una disolución del producto intermedio 45 (50 mg, 0,15 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 18 h. Entonces, se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: Et_2O /heptano desde 1/1 hasta 2/1). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,034 g del compuesto 154 (54%).

b) Preparación del compuesto 153

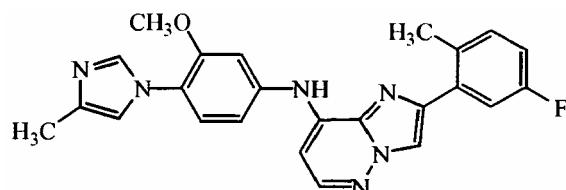


Se añadió THF (40 ml) a Pd/C (al 10%, 30 mg) bajo una atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadieron una

disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el compuesto 154 (30 mg, 0,072 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: eluyente: Et₂O/heptano desde 1/1 hasta 1/0). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,027 g del compuesto 153 (88%).

Ejemplo B13

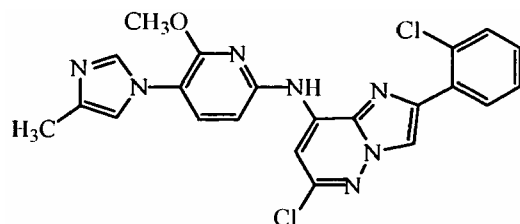
Preparación del compuesto 159



Se añadió una mezcla 1/1 de THF y MeOH (100 ml) a Pd/C (al 10%, 500 mg) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml), el compuesto 157 (preparado según el ejemplo B6, 141 mg, 0,3 mmol) y KOAc (36 mg, 0,36 mmol), y se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se repartió el residuo entre DCM y una disolución ac. sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,103 g del compuesto 159 (79%).

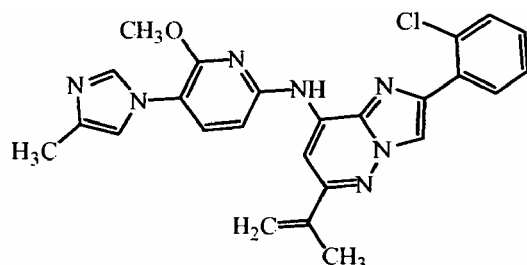
Ejemplo B14

a) Preparación del compuesto 174



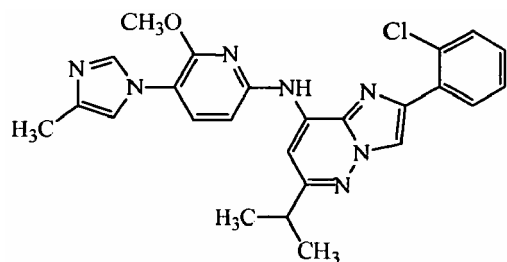
Se añadieron el producto intermedio 34 (1,22 g, 6 mmol), Pd₂(dba)₃ (640 mg, 0,07 mmol), X-phos (670 mg, 1,4 mmol) y Cs₂CO₃ (6,87 g, 21 mmol) a una disolución del producto intermedio 55 (2,74 g, 6 mmol) en 2-metil-2-propanol (50 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,2 g del compuesto 174 (34%).

b) Preparación del compuesto 171



Se añadieron 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (132 mg, 0,79 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0,033 mmol) a una mezcla del compuesto 174 (306 mg, 0,66 mmol) en dioxano (10 ml) y una disolución ac. sat. de NaHCO₃ (5 ml). Se calentó la m.r. en condiciones de microondas a 160°C durante 10 min. Se enfrió la m.r. y se filtró sobre tierra de diatomeas, usando EtOAc como eluyente. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Rendimiento: 0,25 g del compuesto 171 (81%).

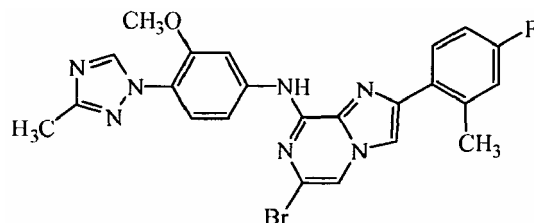
c) Preparación del compuesto 163



- 5 Se añadió el compuesto 171 (120 mg, 0,25 mmol) a una mezcla de MeOH (40 ml) y Pt/C (al 5%, 50 mg) bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,055 g del compuesto 163 (46%).

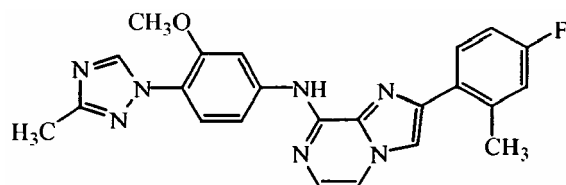
Ejemplo B15

a) Preparación del compuesto 177



- 15 Se calentó una disolución del producto intermedio 11 (318 mg, 1,56 mmol), el producto intermedio 54 (400 mg, 1,04 mmol) y DIPEA (269 mg, 2,08 mmol) en CH₃CN (5 ml) en condiciones de microondas en primer lugar durante 3 h a 160°C, y luego durante 2 h a 170°C. Se enfrió la m.r. y se retiró por filtración el precipitado resultante, se lavó con CH₃CN y DIPE, y se secó. Se purificó adicionalmente el precipitado mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente: Rendimiento: 0,044 g del compuesto 177 (8%).

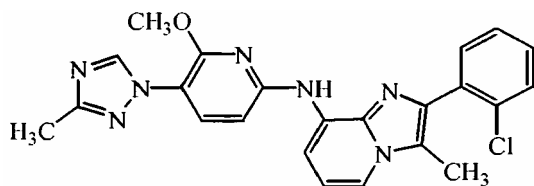
b) Preparación del compuesto 176



- 25 Se añadió MeOH (40 ml) a Pd/C (al 10%, 50 mg) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y se agitó la mezcla a 25°C bajo una atmósfera de H₂ durante 30 min. Se añadieron el compuesto 177 (100 mg, 0,2 mmol) y KOAc (39 mg, 0,39 mmol) y se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogió la fracción de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 0,065 g del compuesto 176 (77%).

Ejemplo B16

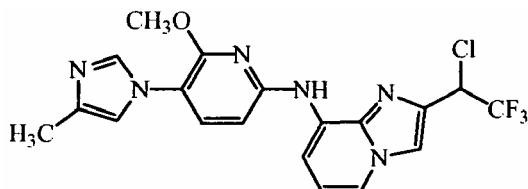
Preparación del compuesto 145



Se añadieron el producto intermedio 62 (160 mg, 0,78 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71 mg, 0,078 mmol), X-phos (74 mg, 0,156 mmol) y Cs_2CO_3 (762 mg, 2,34 mmol) a una disolución de 8-bromo-2-(2-cloro-fenil)-3-metil-imidazo[1,2a]piridina (preparada según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A9; 301 mg, 0,94 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 0,210 g del compuesto 145 (60%).

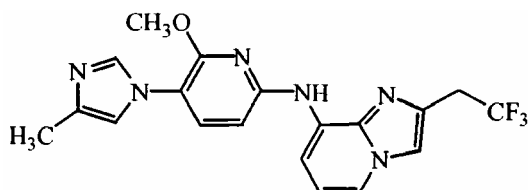
Ejemplo B17

a) Preparación del compuesto 182



Se añadieron el producto intermedio 34 (195 mg, 0,96 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 mg, 0,096 mmol), X-Phos (100 mg, 0,211 mmol) y Cs_2CO_3 (935 mg, 2,87 mmol) a una disolución del producto intermedio 65 (300 mg, 0,96 mmol) en 2-metil-2-propanol (23 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante la noche. Se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente: Rendimiento: 0,020 g del compuesto 182 (5%).

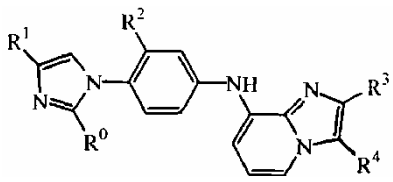
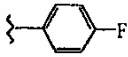
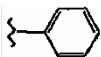
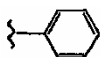
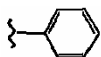
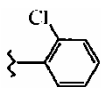
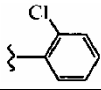
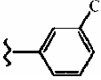
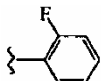
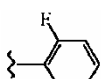
b) Preparación del compuesto 179

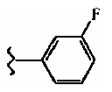
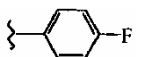
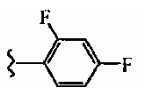
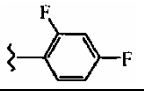
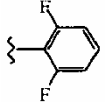
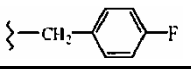
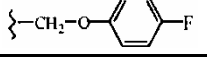


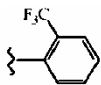
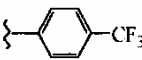
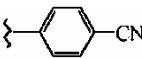
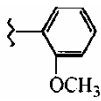
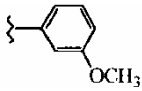
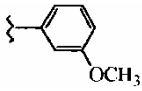
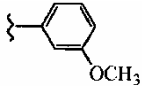
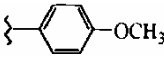
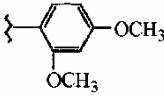
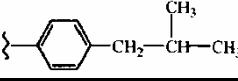
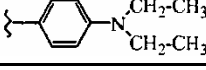
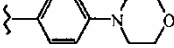
Se añadió MeOH (30 ml) a Pd/C al 10% (20 mg) bajo una atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,1 ml) y el compuesto 182 (20 mg, 0,046 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H_2 hasta que se absorbió 1 eq. de H_2 . Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 5 mg del compuesto 179 (27%).

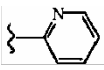
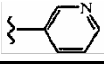
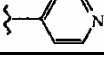
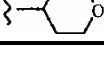
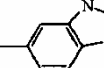
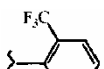
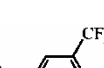
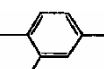
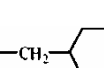
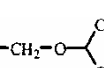
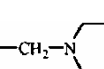
Los compuestos 1 a 71, 73 a 84, 86 a 91, 94, 98 y 100 a 182 en las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 enumeran los compuestos que se prepararon por analogía a uno de los ejemplos anteriores. En caso de que no se indique forma de sal, se obtuvo el compuesto como una base libre. Los compuestos 72, 85, 92, 93, 95, 96, 97 y 99 en las tablas 2, 5 y 6 enumeran los compuestos que pueden prepararse por analogía a uno de los ejemplos anteriores. "Pr." se refiere al número de ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó o puede sintetizarse el compuesto. "N.º comp." significa número de compuesto. Los números de ejemplo indicados con un asterisco "*" se describieron en detalle en la sección de ejemplos.

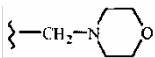
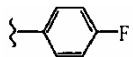
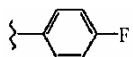
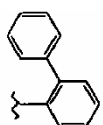
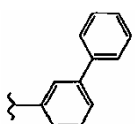
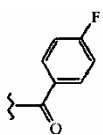
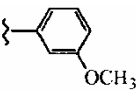
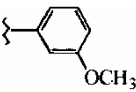
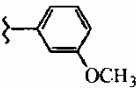
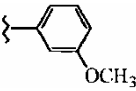
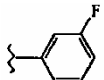
Tabla 1

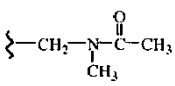
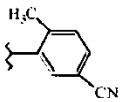
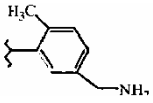
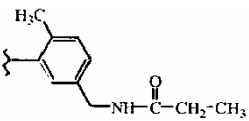
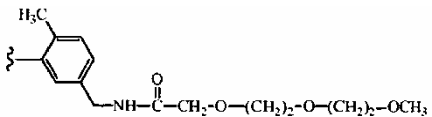
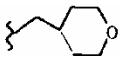
							
N.º comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	forma de sal
8	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
9	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	C(CH ₃) ₃	H	
10	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	
11	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	(CH ₂) ₂ -CH ₃	
12	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
5	B4*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
13	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O			
14	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
15	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
16	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
17	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
88	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
18	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	

19	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
1	B1.a*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
20	B1.a	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O		H	
21	B1.a	CH ₃	H	CH ₃ O		H	
22	B1.b	H	CH ₃	CH ₃ O		Br	
2	B1.b*	H	CH ₃	CH ₃ O		Cl	
23	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -CH ₃	
24	B2	H	CH ₃	CH ₃ O		(CH ₂) ₂ -CH ₃	.2HCl
25	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
26	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
27	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
3	B2*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.2HCl .2H ₂ O
28	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	

29	B2	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	.2HCl
30	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
31	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
32	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
33	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
34	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
35	B1.a	H	H	CH ₃ O		CH ₃	
36	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
37	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
38	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
39	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
40	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	

41	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
42	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
43	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
4	B3*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
44	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
47	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
48	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
49	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H	H	
50	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	H	
69	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	
51	B2	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	.2HCl
52	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
53	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		Cl	
54	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.2HCl
55	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	

56	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
57	B1.c*	H	CH ₃	CH ₃ O		I	
58	B1.d*	H	CH ₃	CH ₃ O		CN	
59	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H	(CH ₂) ₅ -CH ₃	
60	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
61	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
62	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
63	B7*	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
64	B6	H	CH ₃	H		CH ₃	
65	B6	CH ₃	H	H		CH ₃	
66	B6	H	CH ₃	F		CH ₃	
100	B1-e*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -NH-CH=O	

101	B1-f*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -OH	
102	B6	H	CH ₃	F			
103	B6	H	CH ₃	F		CH ₂ -O-CH ₃	
104	B6	H	CH ₃	F		CH ₂ -O-CH ₃	
105	B6	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
106	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	H	.1,5 HCl
107	B8-a*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
108	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-CH(CH ₃) ₂	H	
109	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₂ -CF ₃	H	
110	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	CHOH-CF ₃	H	
111	B8-b*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
112	B6	H	CH ₃	F		O-CH ₃	
113	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-CH ₂ -CH ₃	H	
114	B8-c*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.3H ₂ O .1,7HCl
115	B6	H	CH ₃	F		H	.0,25H ₂ O .1,7HCl
116	B6	H	CH ₃	CH ₃ O		H	

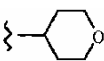
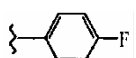
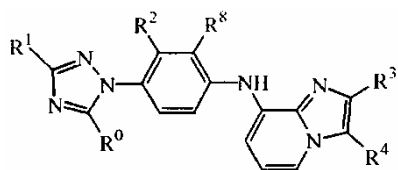
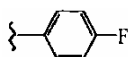
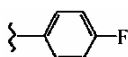
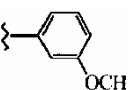
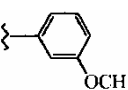
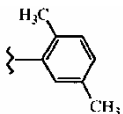
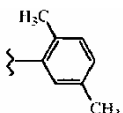
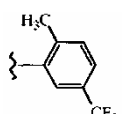
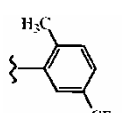
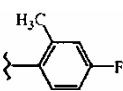
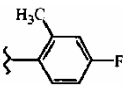
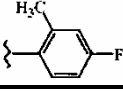
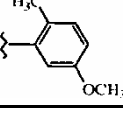
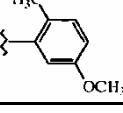
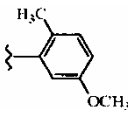
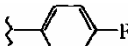
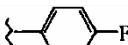
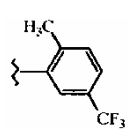
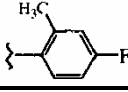
117	B9*	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-CH ₂ -CH ₃	H	.H ₂ O .3HCl
118	B6	H	CH ₃	F		H	.0,4H ₂ O .1HCl
119	B6	H	CH ₃	F	CH ₃	H	
120	B6	H	CH ₃	F		H	
121	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(OH)(CH ₃) ₂	H	
122	B1-e*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -NH ₂	
123	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	

Tabla 2

								
N.º comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	R ²	R ⁸	R ³	R ⁴	forma de sal
6	B5*	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
45	B5	CH ₃	H	CH ₃ O	H		H	
7	B6*	H	H	CH ₃ O	H		CH ₃	
67	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃	
70	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
71	B6	H	CH ₃	H	H		H	

72	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
73	B6	H	CH ₃	H	H		H	
74	B6	H	CH ₃	F	H		H	
75	B6	CH ₃	H	H	H		H	
76	B6	H	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	.2HCl
77	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	H	
78	B6	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	
79	B6	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	
80	B6	H	H	CH ₃ O	H	CH ₃	H	
89	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
90	B6	H	CH ₃	H	H		H	
91	B6	H	CH ₃	F	H		H	
92	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
93	B6	H	CH ₃	H	H		H	

94	B6	H	CH ₃	F	H		H	
124	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃	
125	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ -O-CH ₃	
126	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
127	B10*	H	CH ₃	CH ₃ O	H		(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	
128	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ N(CH ₃) ₂	
129	B10	H	CH ₃	CH ₃ O	H		(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	.1HCl
130	B6	CH ₃	H	F	H		H	
131	B6	CH ₃	H	F	H		H	
132	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃ O	
133	B6	H	CH ₃	H	F		CH ₃	
134	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	

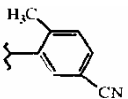
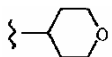
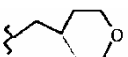
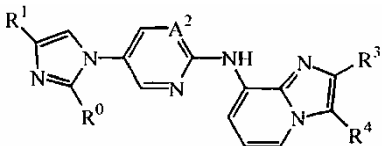
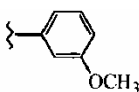
135	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
136	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	.1,5H ₂ O .1,8HCl
137	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	.2,1H ₂ O .1,8HCl

Tabla 3

							
N.º comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	A ²	R ³	R ⁴	forma de sal
68	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	

5

Tabla 4

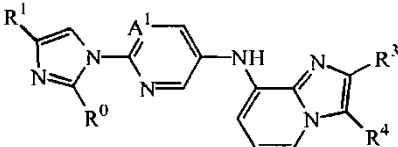
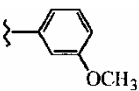
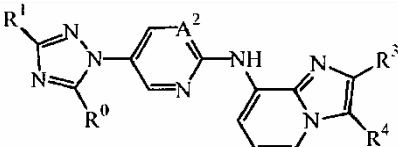
							
N.º comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	A ¹	R ³	R ⁴	forma de sal
46	B6	H	CH ₃	N		CH ₃	

Tabla 5

							
N.º comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	A ²	R ³	R ⁴	forma de sal

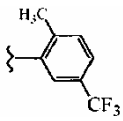
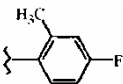
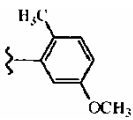
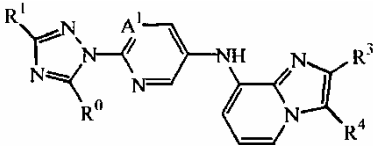
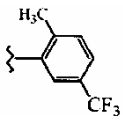
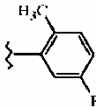
81	B6	H	CH ₃	CH		H	
82	B6	H	CH ₃	CH		H	
83	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
95	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
96	B6	H	CH ₃	CH		H	
97	B6	H	CH ₃	CH		H	

Tabla 6

							
N. ^o comp.	Pr.	R ⁰	R ¹	A ¹	R ³	R ⁴	forma de sal
84	B6	H	CH ₃	CH		H	
85	B6	H	CH ₃	CH		H	

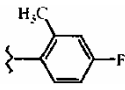
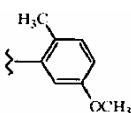
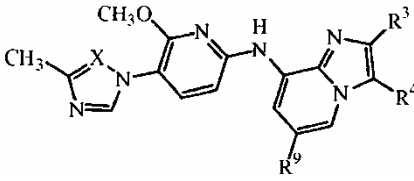
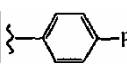
86	B6	H	CH ₃	CH		H	
87	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
98	B6	H	CH ₃	CH		H	
99	B6	H	CH ₃	CH		H	

Tabla 7

						
N.º comp.	Pr.	X	R ⁹	R ³	R ⁴	forma de sal
179	B17.b*	CH	H	CH ₂ CF ₃	H	
182	B17.a*	CH	H		H	
138	B16	CH	H		CH ₃	
139	B16	CH	H		CH ₃	
140	B16	CH	H		CH ₂ -O-CH ₃	
141	B16	CH	H		O-CH ₃	
142	B16	CH	F	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	

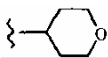
143	B16	CH	H		H	
144	B16	CH	H	CH ₃	H	
180	B17	N	H	CH ₂ -CF ₃	H	
145	B16*	N	H		CH ₃	

Tabla 8

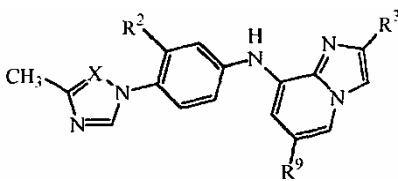
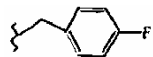
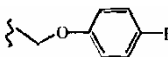
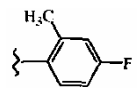
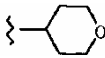
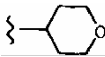
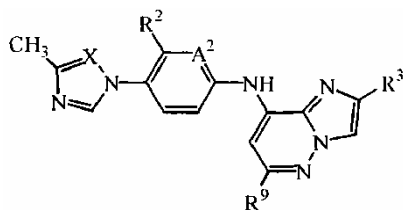
						
N.º comp.	Pr.	X	R ²	R ⁹	R ³	forma de sal
146	B6	N	CH ₃ O	CF ₃		
147	B11.c*	N	CH ₃ O	CF ₃		
148	B6	CH	F	F		
149	B6	CH	F	F		.0,9H ₂ O. 1,8HCl
150	B6	CH	F	Cl		
151	B9	CH	CH ₃ O	CF ₃	C(OH)(CH ₃) ₂	
152	B11.b*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH ₂ -OH	
153	B12.b*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH ₂ -CH ₃	
154	B12.a*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH=CH ₂	
155	B6	CH	CH ₃ O	CF ₃	C(=O)-O-CH ₂ CH ₃	.1 HCl
181	B11.a*	N	CH ₃ O	CF ₃	C(=O)-O-CH ₂ CH ₃	
156	B6	CH	CH ₃ O	CF ₃	COOH	

Tabla 9



N.º comp.	Pr.	X	R ²	A ²	R ⁹	R ³	forma de sal
157	B6	CH	CH ₃ O	CH	Cl		
158	B6	CH	CH ₃ O	CH	CF ₃		
159	B13*	CH	CH ₃ O	CH	H		
160	B14.c	CH	CH ₃ O	CH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
161	B14.b	CH	CH ₃ O	CH		CH ₃	
162	B6	N	CH ₃ O	CH	Cl		
163	B14.c*	CH	CH ₃ O	N	CH(CH ₃) ₂		
164	B6	CH	CH ₃ O	CH	CF ₃	CH ₃	
165	B6	CH	CH ₃ O	CH	Cl	CH ₃	
166	B13	CH	F	CH	H		
167	B13	N	CH ₃ O	CH	H		

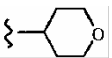
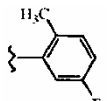
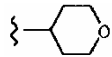
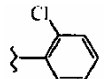
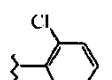
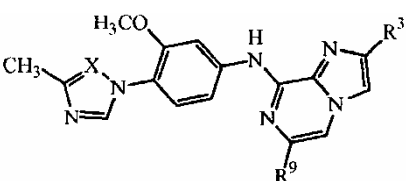
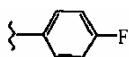
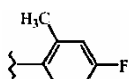
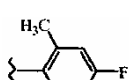
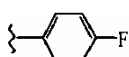
168	B6	CH	F	CH	CF ₃		
169	B6	CH	F	CH	Cl		
170	B14.c	CH	CH ₃ O	CH		CH ₃	
171	B14.b*	CH	CH ₃ O	N			
172	B13	CH	CH ₃ O	CH	H	CH ₃	
173	B6	CH	F	CH	CF ₃	CH ₃	
174	B14.a*	CH	CH ₃ O	N	Cl		

Tabla 10

						
N.º comp.	Pr.	X	R ⁹	R ³	forma de sal	
175	B6	CH	H			
176	B15.b*	N	H			
177	B15.a*	N	Br			
178	B6	N	H			

Parte analítica

CL-EM

5 *Procedimiento general A*

Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 *Procedimiento general B*

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema de cromatografía de líquidos de la serie Agilent 1100 que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector UV y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje capilar era de 3 kV, se mantuvo la temperatura del cuadrupolo a 100°C y la temperatura de desolvatación era de 300°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Agilent Chemstation.

25 *Procedimiento general C*

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

35 *Procedimiento general D*

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se realizó la adquisición de datos con el software MassLynx-Openlynx.

45 *Método de CL-EM 1*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo una UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) de fase inversa en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio (NH₄OAc) 25 mM en H₂O/CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos (min) y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

55 *Método de CL-EM 2*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo una UPLC de fase inversa (FI) en una columna C18 BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

65 *Método de CL-EM 3*

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo una HPLC de FI en una columna C18 YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución en gradiente de desde el 95% de agua y el 5% de CH₃CN hasta el 95% de CH₃CN en 4,80 min y se mantuvo durante 1,20 min. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección era de 10 µl. La temperatura de la columna era de 35°C.

Método de CL-EM 4

Además del procedimiento general C: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo una HPLC de FI en una columna C18 Xterra MS (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 100% de B en 0,5 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 5

Además del procedimiento general C: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo una HPLC de FI en una columna C18 Atlantis (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 2 fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 min y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 6

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo una HPLC de FI en una columna C18 Xterra MS (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 7

Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo una HPLC de FI en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C con una velocidad de flujo de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas eran: desde el 90% de A (disolución de NH₄OAc 0,5 g/l), el 5% de B (CH₃CN), el 5% de C (MeOH) hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 100% de B en 7 min y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,5 min hasta los 9,0 min. El volumen de inyección era de 2 µl. Se adquirieron espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) sólo en el modo de ionización positiva mediante barrido desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos (s) usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era de 2,5 kV y el voltaje de cono era de 20 V. Leucina-enkefalina fue la sustancia patrón usada para la calibración de masas con patrón interno.

Método de CL-EM 8

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de FI en una columna C18 BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (NH₄OAc 25 mM en H₂O/CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

Para varios compuestos (indicados como "DSC"), se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores son valores máximos.

Para varios compuestos (indicados como "M"), se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato FP62 de Mettler. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. Se leyó el punto de fusión de una pantalla digital.

Se muestran los resultados de las mediciones analíticas en la tabla 11.

Tabla 11: Tiempo de retención (R_t) en min, pico de $[M+H]^+$ (molécula protonada), método de CL-EM y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado; desc. significa descomposición)

5

N.º comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,09	414	1	209,2 DSC	7	1,06	427	1	n.d.
2	6,96	448	6	168,9 DSC	8	4,79	414	7	desc. M
3	1,05	428	1	n.d.	9	1,453	376	3	n.d.
4	1,3	404	3	n.d.	10	1,14	390	1	n.d.
5	5,45	410	5	177,8 DSC	11	5,71	418	5	n.d.
6	1,06	415	1	n.d.	12	1,91	396	3	n.d.
					13	2,65	472	3	n.d.

N.º comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
14	2,32	430	3	n.d.	33	2,02	426	3	n.d.
15	1,14	444	1	204,0 DSC	34	1,11	440	1	n.d.
16	2,465	430	3	n.d.	35	1,08	426	1	124,2 DSC
17	2,40	430	3	n.d.	36	1,86	426	3	n.d.
18	5,93	428	5	n.d.	37	6,05	456	4	n.d.
19	2,27	414	3	n.d.	38	1,35	466	1	224,6 DSC
20	6,44	428	5	n.d.	39	1,22	467	1	n.d.
21	1,02	414	1	n.d.	40	1,81	481	3	n.d.
22	1,26	492	1	n.d.	41	1,62	397	3	n.d.
23	1,01	442	2	n.d.	42	1,61	397	3	n.d.
24	1,24	456	1	n.d.	43	1,48	397	3	n.d.
25	2,48	432	3	n.d.	44	1,55	450	3	n.d.
26	6,28	446	5	n.d.	45	1,00	415	1	n.d.
27	0,97	446	2	198,2 DSC	46	1,04	412	1	n.d.
28	2,06	444	3	n.d.	47	2,38	464	3	n.d.
29	1,15	478	1	n.d.	48	2,69	464	3	n.d.
30	2,60	464	3	n.d.	49	1,03	320	3	n.d.

ES 2 460 642 T3

31	6,50	421	5	193,4 DSC	50	1,12	334	3	n.d.
32	1,09	426	1	n.d.	51	1,52	376	3	n.d.

N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
52	2,01	428	3	n.d.	71	7,05	381	5	n.d.
53	3,43	450	3	n.d.	73	9,06	449	5	n.d.
54	1,44	392	3	n.d.	74	9,10	467	5	n.d.
55	1,39	417	3	n.d.	75	8,71	449	5	n.d.
56	1,29	419	3	n.d.	76	1,05	347	1	n.d.
57	7,93	540	5	n.d.	77	0,84	335	1	n.d.
58	7,32	439	5	n.d.	78	0,81	305	1	213,1 DSC
59	1,96	404	3	n.d.	79	0,87	319	1	230,6 DSC
60	2,49	472	3	n.d.	80	0,80	321	1	147,5 DSC
61	2,57	472	3	n.d.	81	1,46	450	2	n.d.
62	2,60	442	3	n.d.	82	1,07	382	1	n.d.
63	1,17	454	1	159,9 DSC	83	1,11	416	1	209,7 DSC
64	0,89	410	2	n.d.	84	9,17	450	5	n.d.
65	0,89	410	2	n.d.	86	1,07	382	1	165,7 DSC
66	1,13	428	1	n.d.	87	1,30	416	2	232,0 DSC
67	1,08	441	1	n.d.	88	2,32	414	3	n.d.
68	1,08	411	1	183,2 DSC	89	6,26	429	4	n.d.
69	1,50	376	3	n.d.	90	1,11	399	1	n.d.
70	7,20	411	5	n.d.					

5

N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
91	7,82	417	5	n.d.	115	5,72	406	6	n.d.
94	1,12	429	1	n.d.	116	0,97	360	8	n.d.
98	7,78	400	5	n.d.	117	0,88	376	8	n.d.
101	0,91	444	2	n.d.	118	5,60	392	6	n.d.

ES 2 460 642 T3

102	5,85	503	6	n.d.	119	0,87	322	8	n.d.
103	1,30	462	2	n.d.	120	0,58	348	2	n.d.
104	1,21	428	2	n.d.	121	0,80	378	8	180,4 DSC
105	1,10	435	8	127,5 DSC	123	n.d.	n.d.	n.d.	196,2 DSC
106	n.d.	n.d.	n.d.	203,4 DSC	124	1,13	445	8	n.d.
107	0,80	439	8	n.d.	125	1,07	459	8	173,0 DSC
108	0,96	406	8	235,3 DSC	126	1,08	488	2	n.d.
109	0,97	402	8	n.d.	127	1,11	473	8	149,5 DSC
110	5,38	418	6	n.d.	128	1,12	454	8	n.d.
111	0,97	495	8	n.d.	129	1,15	487	8	n.d.
112	1,16	432	8	163,3 DSC	130	8,77	467	5	210,0 DSC
113	0,89	392	8	203,5 DSC	131	7,22	417	5	n.d.
114	0,98	599	8	n.d.					

N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
132	n.d.	n.d.	n.d.	165,1 DSC	151	5,78	446	6	215,7 DSC
133	1,16	433	8	n.d.	152	2,49	419	3	n.d.
134	0,84	360	2	n.d.	153	1,09	417	8	n.d.
135	3,07	436	3	n.d.	154	1,33	415	2	n.d.
137	0,87	419	8	n.d.	155	6,92	460	5	n.d.
138	1,20	479	8	151,5 DSC	156	6,34	432	5	n.d.
139	1,29	445	8	n.d.	157	1,27	464	8	n.d.
140	1,36	475	2	163,5 DSC	158	n.d.	n.d.	n.d.	159,8 DSC
141	1,20	445	8	n.d.	159	1,14	429	8	n.d.
142	1,19	395	8	187,9 DSC	160	1,03	377	8	n.d.

144	0,90	335	8	n.d.	161	1,05	441	8	82,9 DSC
145	6,65	446	6	250,3 DSC	162	1,26	465	8	n.d.
146	3,69	497	3	n.d.	163	1,43	474	8	179,3 DSC
147	3,82	513	3	n.d.	164	1,04	403	8	236,8 DSC
149	0,94	410	8	n.d.	165	0,97	369	8	225,9 DSC
150	1,01	426	8	169,9 DSC	166	1,14	417	8	n.d.

N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	Rt	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
167	1,11	430	8	242,6 DSC	175	1,19	415	2	177,7 DSC
168	1,06	461	8	n.d.	176	1,37	430	2	n.d.
169	1,27	452	8	n.d.	177	1,48	509	2	n.d.
170	0,89	419	8	n.d.	178	1,03	416	8	224,1 DSC
171	1,47	472	8	n.d.	179	1,00	403	8	n.d.
172	0,82	335	8	n.d.	180	1,19	404	2	n.d.
173	1,04	391	8	221,0 DSC	182	1,17	437	8	n.d.
174	1,37	467	8	226,6 DSC					

5

Para el comp. n.º 100, se detectó el pico de [M-H]⁻: R_t 6,04; [M-H]⁻ 469; método de CL-EM 5.

Para el comp. n.º 122, se detectó el pico de [M-H]⁻: R_t 5,03; [M-H]⁻ 441; método de CL-EM 5.

10 RMN

Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un espectrómetro Bruker DPX-400, en un espectrómetro Bruker Avance 500 o en un espectrómetro Bruker Avance 600 con secuencias de pulso convencionales, funcionando a 360, 400, 500 y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-d₆-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

15

20

Compuesto 1: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,71 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,93 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,65 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,94 (dd, *J*=8,5, 5,5 Hz, 2 H).

Compuesto 2: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 7,02 (t, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 2 H), 7,15 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=8,7$, 5,6 Hz, 2 H), 8,66 (s, 1 H).

5 Compuesto 3: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,24 (s, 2 H), 7,02 (dd, $J=8,6$, 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,31 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,4$, 5,5 Hz, 2 H), 7,53 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,41 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 9,32 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 9,66 (s. a., 1 H), 15,14 (s. a., 1 H).

10 Compuesto 5: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 6,87 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,08 (m, 3 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,36 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 3 H), 8,46 (s, 1 H).

15 Compuesto 7: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 6,81 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,93 (ddd, $J=7,9$, 2,7, 1,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1 H), 7,36 (dt, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,52 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

20 Compuesto 8: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,77 (t, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,94 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J=8,3$, 2,5 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H), 7,33 (s, 1 H), 7,56 (dd, $J=8,4$, 5,3 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,81 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H).

25 Compuesto 10: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,25 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,72 - 1,84 (m, $J=7,5$, 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,69 - 2,76 (m, $J=8,1$, 7,3 Hz, 2 H), 2,90 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 6,70 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,89 - 6,93 (m, 2 H), 6,96 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,48 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H).

30 Compuesto 11: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,30 - 1,42 (m, $J=7,4$, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, $J=7,4$, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, $J=7,5$, 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,68 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,86 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,75 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,81 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H).

35 Compuesto 15: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 6,90 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 3 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

40 Compuesto 18: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,46 (d, $J=2,3$ Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,77 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,89 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 6,92-6,97 (m, 2 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 7,25 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,48 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,69 (td, $J=7,5$, 1,9 Hz, 1 H).

45 Compuesto 21: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 6,82 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J=8,5$, 2,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 8,03 - 8,10 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

Compuesto 22: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,88 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,94 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 6,98 - 7,03 (m, 2 H), 7,20 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,66 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=6,8$, 1,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, $J=8,8$, 5,4 Hz, 2 H).

50 Compuesto 23: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,10 (q, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,86 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 3 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H), 7,34 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,6$, 5,6 Hz, 2 H), 7,94 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H).

55 Compuesto 24: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,64-1,75 (m, $J=7,5$, 7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 3,11 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,12 (dd, $J=8,6$, 2,2 Hz, 1 H), 7,24 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,54 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J=8,6$, 5,4 Hz, 2 H), 8,32 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 9,33 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 9,64 (s. a., 1 H), 15,12 (s. a., 1 H).

60 Compuesto 26: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,44 (d, $J=2,1$ Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,90 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 7,22 - 7,28 (m, 3 H), 7,41 (td, $J=10,0$, 2,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,74 (td, $J=8,6$, 6,7 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

Compuesto 27: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 6,91 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 3 H), 7,21 - 7,30 (m, 4 H), 7,57 (tt, $J=8,4$, 6,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

65

Compuesto 29: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 7,06 (dd, $J=8,6$, 2,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H), 7,83 - 7,95 (m, 2 H), 8,02 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 9,34 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 9,79 (s. a., 1 H), 15,15 (s. a., 1 H).

5

Compuesto 31: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,84 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 3 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,68 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 8,08 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

10 Compuesto 32: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 6,77 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 3 H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,68 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,46 (dd, $J=7,7$, 1,8 Hz, 1 H).

15 Compuesto 34: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,79 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 3 H), 6,99 (dd, $J=8,4$, 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 4 H), 7,50 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H).

20 Compuesto 35: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,79 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,93 (ddd, $J=7,8$, 2,7, 1,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 7,01 (dd, $J=8,4$, 2,3 Hz, 1 H), 7,16 - 7,18 (m, 2 H), 7,24 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 4 H), 7,51 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H).

25 Compuesto 37: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,65 - 6,71 (m, 2 H), 6,75 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,68 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,34 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H).

Compuesto 39: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,38 (q, $J=7,3$ Hz, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 6,68 - 6,77 (m, 3 H), 6,98 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,67 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 8,01 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H).

30 Compuesto 45: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 6,84 (t, $J=6,86$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,88$, 2,02 Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=7,27$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,88$ Hz, 1 H) 7,29 (t, $J=8,88$ Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,06 (dd, $J=8,88$, 5,25 Hz, 2 H) 8,10 (dd, $J=6,46$, 0,81 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H).

35 Compuesto 46: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,75 - 6,84 (m, 2 H) 6,93 (ddd, $J=7,96$, 2,65, 1,10 Hz, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 3 H) 7,40 (t, $J=7,87$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,68 (s, 2 H).

40 Compuesto 57: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 6,99 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 2 H) 7,15 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 8,13 (dd, $J=8,60$, 5,67 Hz, 2 H) 8,62 (s, 1 H).

45 Compuesto 58: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,91 (s, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 3 H) 7,13 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,21 (t, $J=8,60$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,67 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,20 (dd, $J=8,60$, 5,31 Hz, 2 H).

Compuesto 63: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (t, $J=7,50$ Hz, 3 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 2,65 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,87 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 3 H) 7,25 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 7,69 (s, 1 H) 7,89 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

50 Compuesto 64: ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 6,97 - 7,01 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,35 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,42 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 3 H) 7,54 (d, $J=6,75$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H).

55 Compuesto 65: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,80 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 6,99 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 6 H) 7,52 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H).

60 Compuesto 66: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,81 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,99 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,12 (dd, $J=8,96$, 2,56 Hz, 1 H) 7,28 - 7,46 (m, 6 H) 7,54 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H).

Compuesto 67: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,77 - 3,88 (m, 6 H) 6,88 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 7,27 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 3 H) 7,47 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

65

Compuesto 70: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,82 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 4 H) 7,48 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

- 5 Compuesto 71: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 6,80 (dd, $J=7,32$, 6,59 Hz, 1 H) 6,95 (dd, $J=7,68$, 0,73 Hz, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 3 H) 7,51 (m, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,73 (m, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,09 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H).

- 10 Compuesto 73: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 6,83 (dd, $J=7,32$, 6,95 Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,56 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,05$, 1,83 Hz, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 8,10 (dd, $J=6,59$, 1,10 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H).

- 15 Compuesto 74: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 6,88 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,33 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J=13,17$, 2,20 Hz, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 3 H) 8,19 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

- 20 Compuesto 75: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 6,85 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,05 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,65 (m, 6 H) 8,00 (s, 1 H) 8,14 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

Compuesto 76: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,38 (sxt, $J=7,39$ Hz, 2 H) 1,79 (quin, $J=7,50$ Hz, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,86 (t, $J=7,50$ Hz, 2 H) 7,31 (dd, $J=8,05$, 6,59 Hz, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,53 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,82 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=5,85$ Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 15,14 (s. a., 1 H).

- 25 Compuesto 77: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 6,73 (dd, $J=7,32$, 6,95 Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,04 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 7,99 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

- 30 Compuesto 78: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,36 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 6,71 (dd, $J=7,50$, 6,77 Hz, 1 H) 6,88 (dd, $J=7,68$, 0,73 Hz, 1 H) 7,46 (m, 2 H) 7,67 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,69 (m, 2 H) 7,97 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H).

- 35 Compuesto 80: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,73 (dd, $J=7,50$, 6,77 Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J=7,68$, 0,73 Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 8,00 (dd, $J=6,59$, 1,10 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

- 40 Compuesto 81: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 6,87 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=7,87$, 1,65 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,81 (dd, $J=6,95$, 0,73 Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J=8,96$, 2,74 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,24 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,60 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H).

- 45 Compuesto 82: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 6,83 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,05 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 3 H) 7,69 (s, 1 H) 7,80 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=8,78$, 2,93 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H).

Compuesto 83: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 6,93 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J=8,78$, 0,73 Hz, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,48 - 7,63 (m, 3 H) 7,82 (dd, $J=8,78$, 2,56 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,30 - 8,39 (m, 2 H) 8,58 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H).

- 50 Compuesto 84: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 6,85 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,05$, 1,83 Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,99 (dd, $J=8,78$, 2,56 Hz, 1 H) 8,15 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,54 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H).

- 55 Compuesto 86: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 6,81 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 3 H) 7,74 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 2 H) 8,14 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,53 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H).

- 60 Compuesto 87: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 6,84 (t, $J=7,32$, 6,59 Hz, 1 H) 6,89 (dd, $J=7,68$, 0,73 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,47 - 7,60 (m, 3 H) 7,81 (d, $J=1,83$ Hz, 2 H) 8,42 (t, $J=1,83$ Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H).

- 65 Compuesto 89: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,83 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,21 (m, 4 H) 7,27 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=8,42$, 6,22 Hz, 1 H) 8,11 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

ES 2 460 642 T3

Compuesto 90: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 6,74 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,92 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,41 (m, 2 H) 7,62 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,72 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=9,15$, 6,22 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

5 Compuesto 91: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 6,85 (dd, $J=6,86$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=7,67$, 0,81 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,31 (dd, $J=8,88$, 2,02 Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=13,32$, 2,42 Hz, 1 H) 7,60 (t, $J=8,88$ Hz, 1 H) 7,99 (dd, $J=8,68$, 6,26 Hz, 1 H) 8,17 (dd, $J=6,46$, 0,81 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

10 Compuesto 94: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,76 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,85 (dd, $J=8,23$, 2,74 Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 3 H) 7,45 (s, 1 H) 7,49 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 8,46 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H).

15 Compuesto 98: ^1H -RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 6,83 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,96 (dd, $J=7,68$, 0,73 Hz, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,74 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 2 H) 8,13 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,52 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H).

20 Compuesto 107: ^1H -RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,76 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,80 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 4 H) 7,68 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,09 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

25 Compuesto 109: ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,65 (q, $J=10,7$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 6,72 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,91 - 6,94 (m, 2 H), 6,97 (dd, $J=8,4$, 2,3 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H).

30 Compuesto 111: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 (t, $J=7,68$ Hz, 3 H) 2,26 (q, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,31 (s, 3H) 2,55 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,50 (d, $J=5,49$ Hz, 2H) 5,72 (s. a., 1 H) 6,75 (dd, $J=7,32$, 6,95 Hz, 1 H) 6,90 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 2 H) 7,00 (dd, $J=8,42$, 2,20 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,37 (s. a., 1 H) 7,66 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H).

35 Compuesto 112: ^1H -RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,87 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,26 - 7,42 (m, 4 H) 7,48 (t, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=8,60$, 5,67 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H).

40 Compuesto 114: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 2 H) 3,64 - 3,69 (m, 2 H) 3,69 - 3,75 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 4,55 (d, $J=6,22$ Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,07 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,13 (dd, $J=8,60$, 2,01 Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,63 (t, $J=5,85$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 9,55 (s. a., 1 H).

45 Compuesto 117: ^1H -RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 3,13 (q, $J=7,32$ Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,88 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 3 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,51 - 8,62 (m, 2 H).

50 Compuesto 124: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,83 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,05 (dd, $J=8,42$, 2,20 Hz, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 3 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,63 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

55 Compuesto 132: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 6,87 (t, $J=7,27$ Hz, 1 H) 7,03 (dd, $J=7,67$, 0,81 Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,68$, 2,22 Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=2,42$ Hz, 1 H) 7,34 (t, $J=8,88$ Hz, 2 H) 7,49 (d, $J=8,88$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=6,86$, 0,81 Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J=8,88$, 5,65 Hz, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

60 Compuesto 136: ^1H -RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,70 - 1,95 (m, $J=12,30$, 12,30, 12,17, 4,21 Hz, 2 H) 2,04 (dd, $J=12,62$, 2,01 Hz, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 3,13 - 3,26 (m, $J=11,62$, 11,62, 3,66, 3,48 Hz, 1 H) 3,51 (td, $J=11,62$, 1,65 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,98 (dd, $J=11,71$, 2,20 Hz, 2 H) 7,00 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,13 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,56 (s. a., 1 H) 14,97 (s. a., 1 H).

65 Compuesto 138: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 6,56 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,91 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,83 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,10 (s. a., 1 H) 8,19 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H).

Compuesto 140: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,70 (s, 2 H) 6,56 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 7,38 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H).

- Compuesto 141: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 4,00 (s, 6 H) 6,95 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,35 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,70 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 3 H) 9,17 (s, 1 H).
- 5 Compuesto 143: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 - 1,80 (m, 2 H) 1,98 (dd, $J=12,99$, 2,01 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,98 (tt, $J=11,48$, 3,70 Hz, 1 H) 3,48 (td, $J=11,53$, 1,83 Hz, 2 H) 3,91 - 4,00 (m, 5 H) 6,83 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,73 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,05 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H).
- 10 Compuesto 144: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 6,80 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 2 H) 7,65 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=6,59$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H).
- 15 Compuesto 145: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 7,01 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 2 H) 7,54-7,67 (m, 2 H) 7,82 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H).
- 20 Compuesto 148: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 6,97 (dd, $J=11,16$, 2,01 Hz, 1 H) 7,08 - 7,24 (m, 3 H) 7,39 (dd, $J=8,60$, 2,01 Hz, 1 H) 7,44-7,59 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 7,97 (dd, $J=8,42$, 6,22 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,29 (dd, $J=4,03$, 2,20 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H).
- 25 Compuesto 157: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,61 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,95 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 (dd, $J=8,28$, 2,22 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,33 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=10,09$, 2,83 Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,21$ Hz, 1 H) 7,90 (s. a., 1 H) 7,99 (s, 1 H).
- 30 Compuesto 158: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 - 1,87 (m, 2 H) 1,88 - 2,05 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,96 - 3,09 (m, 1 H) 3,49 (t, $J=10,79$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 - 4,04 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,35 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H).
- 35 Compuesto 159: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,74 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 (dd, $J=8,42$, 2,20 Hz, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,40 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=10,61$, 2,93 Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).
- 40 Compuesto 160: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,96 (sxt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 7,32 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,73 (s. a., 1 H) 7,81 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H).
- 45 Compuesto 161: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,81 (s, 6 H) 6,97 (s, 1 H) 7,05 (t, $J=7,50$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H) 7,33 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,45 (td, $J=8,42$, 1,46 Hz, 1 H) 7,54 (dd, $J=7,32$, 1,46 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).
- 50 Compuesto 163: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 3,09 (spt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,41 (td, $J=7,68$, 1,83 Hz, 1 H) 7,50 (td, $J=7,68$, 1,46 Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J=8,05$, 1,46 Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,33 (dd, $J=7,68$, 1,83 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H).
- 55 Compuesto 170: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 - 1,84 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,84 - 2,99 (m, 1 H) 3,41 (td, $J=11,25$, 2,74 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,88 - 3,99 (m, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,12 (dd, $J=8,42$, 2,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H).
- 60 Compuesto 174: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,42 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,51 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).
- 65 Compuesto 175: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,47 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,94 (dd, $J=8,68$, 2,22 Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=4,44$ Hz, 1 H) 8,11 (dd, $J=8,88$, 5,65 Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).
- Compuesto 176: ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,99 - 7,04 (m, 2 H), 7,40 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,2$, 6,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).
- Compuesto 177: ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 6,99 - 7,04 (m, 2 H), 7,21 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,75 - 7,78 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,25 (d, $J=2,3$

Hz, 1 H), 8,31 (s. a., 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Compuesto 171: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 5,51 (s, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,42 (td, $J=7,68$, 1,83 Hz, 1 H) 7,51 (td, $J=7,59$, 1,28 Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,05$, 1,10 Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,36 (dd, $J=7,68$, 1,83 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

Compuesto 178: ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,34 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,49 (d, $J=4,39$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,97 - 8,07 (m, 3 H) 8,12 (dd, $J=8,42$, 5,49 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H).

Compuesto 179: ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 6,60 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 6,81 (dd, $J=7,68$, 6,95 Hz, 1 H) 6,89 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,14 (dd, $J=7,68$, 1,10 Hz, 1 H).

Farmacología

A) Examen de los compuestos de la invención para determinar la actividad moduladora de γ -secretasa

A1) Método 1

Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – de tipo natural, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Gibco (n.º de cat. 31330-38) que contenía suero al 5%/Fe complementado con un 1% de aminoácidos no esenciales. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.

Se realizó el examen usando el ensayo descrito en Citron *et al.* (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron en placa células en una placa de 96 pocillos a aproximadamente 10^5 células/ml un día antes de la adición de los compuestos. Se añadieron los compuestos a las células en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con un 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024) durante 18 horas. Se sometieron a ensayo los medios mediante dos ELISA de tipo sándwich, para determinar A β 42 y A β total. Se sometió a ensayo la toxicidad de los compuestos mediante el reactivo de proliferación celular WST-1 (Roche, 1 644 807) según el protocolo del fabricante.

Para cuantificar la cantidad de A β 42 en el sobrenadante celular, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (Innotest® β -Amiloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A β 42 esencialmente según el protocolo del fabricante. En resumen, se prepararon los patrones (diluciones de A β 1-42 sintético) en tubos Eppendorf de polipropileno con concentraciones finales de 8000 hasta 3,9 pg/ml (etapa de dilución 1/2). Se añadieron las muestras, los patrones y los blancos (100 μ l) a la placa recubierta con anticuerpo anti-A β 42 suministrada con el kit (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). Se dejó incubar la placa durante 3 h a 25°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (3D6 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos después por una adición de mezcla de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB)/peróxido, que da como resultado la conversión del sustrato en un producto coloreado. Se detuvo esta reacción mediante la adición de ácido sulfúrico (0,9 N) y se midió la intensidad del color por medio de fotometría con un lector de ELISA con un filtro de 450 nm.

Para cuantificar la cantidad de A β total en el sobrenadante celular, se añadieron las muestras y los patrones a una placa recubierta con 6E10. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (4G8 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos después por una adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL).

Para obtener los valores notificados en la tabla 12a, se analizaron curvas de dosis-respuesta sigmoideas mediante ajuste de curvas informatizado, representándose gráficamente el porcentaje de inhibición frente a la concentración de compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros (modelo 205) en XLfit para determinar la CI_{50} . Se fijaron la parte superior y la parte inferior de la curva a 100 y 0, respectivamente, y se fijó la pendiente de la curva a 1. La CI_{50} representa la concentración de un compuesto que se requiere para inhibir un efecto biológico en un 50% (en este caso, es la concentración a la que el nivel de péptido A β se reduce en un 50%).

ES 2 460 642 T3

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)
1	0,101	> 5	6	0,239	> 10	11	0,039	> 3
2	0,065	> 3	7	0,037	> 1	12	0,064	> 3
3	0,030	> 1	8	0,541	> 20	13	0,089	> 3
4	0,053	> 3	9	0,384	> 10	14	0,057	> 3
5	0,014	> 1	10	0,054	> 3	15	0,012	> 3

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)
16	0,058	> 3	34	0,009	> 3	54	0,070	> 3
17	0,080	> 3	35	0,019	> 1	56	0,601	> 10
18	0,025	> 10	36	0,064	> 3	57	0,058	> 1
19	0,059	> 3	37	0,190	> 10	59	0,123	> 3
21	0,263	> 5	38	0,054	> 3	61	0,423	> 10
22	0,113	> 3	39	0,075	> 3	62	0,477	> 10
23	0,025	> 3	40	0,062	> 3	63	0,029	> 3
24	0,024	> 1	41	0,344	8,54	64	0,013	> 3
25	0,251	> 10	42	0,430	> 10	65	0,782	27,2
26	0,011	> 3	45	0,232	> 5	67	0,051	> 3
27	0,025	> 3	46	0,052	> 3	68	0,018	> 1
28	0,020	> 1	47	0,031	> 3	71	0,288	> 3
29	0,010	> 1	48	0,060	> 3	77	2,691	> 10
30	0,057	> 3	49	0,305	10	78	6,442	> 10
31	0,595	> 5	50	0,253	> 3	88	0,184	> 3
32	0,114	> 5	51	0,039	> 3			
33	0,031	> 3	52	0,010	> 3			

5

Para obtener los valores notificados en la tabla 12b, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba.

10

Se analizaron curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la Cl₅₀. Los valores notificados en la tabla 12b son valores de Cl₅₀ en promedio.

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (μM)	Cl ₅₀ de Aβ total (μM)
1	0,098	>5,012	17	0,071	> 3,020	33	0,027	> 3,020
2	0,055	> 3,020	18	0,025	> 10	34	0,009	> 3,020
3	0,148	12,589	19	0,056	> 3,020	35	0,019	> 3,020
4	0,085	> 3,020	20	0,871	5,754	36	0,060	> 3,020
5	0,012	> 3,020	21	0,204	> 5,012	37	0,174	> 10
6	0,263	> 10	22	0,112	> 3,020	38	0,051	> 3,020

ES 2 460 642 T3

7	0,036	> 3,020	23	0,022	> 3,020	39	0,068	> 3,020
8	0,562	> 19,953	24	0,020	> 10	40	0,056	> 3,020
9	0,282	> 10	25	0,240	> 10	41	0,363	7,413
10	0,051	> 3,020	26	0,011	> 3,020	42	0,427	> 10
11	0,035	> 3,020	27	0,025	> 3,020	43	> 3,02	> 3,020
12	0,055	> 3,020	28	0,018	> 3,020	44	0,617	> 3,020
13	0,087	> 3,020	29	0,008	> 10	45	0,200	> 5,012
14	0,041	> 3,020	30	0,045	> 3,020	46	0,050	> 3,020
15	0,011	> 3,020	31	0,589	> 30,200	47	0,031	> 3,020
16	0,049	> 3,020	32	0,105	> 5,012	48	0,052	> 3,020

N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)	N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)	N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)
49	0,407	> 10	68	0,018	> 3,020	98	0,032	> 3,020
50	0,251	> 5,012	74	0,123	> 3,020	100	0,011	> 3,020
51	0,038	> 3,020	75	0,126	> 3,020	101	0,013	> 1
52	0,010	> 3,020	76	1,950	> 10	102	0,010	> 3,020
53	0,027	> 3,020	77	4,365	> 10	103	0,013	> 3,020
54	0,068	> 3,020	78	9,550	> 10	105	0,089	> 3,020
55	1,288	> 3,020	79	7,413	> 10	109	0,015	> 3,020
56	0,204	> 10	80	3,802	> 10	113	0,038	> 3,020
57	0,051	> 3,020	81	0,380	> 10	116	0,295	> 3,020
58	< 0,11	> 3,020	82	0,562	> 3,020	118	0,331	> 3,020
59	0,145	> 3,020	83	0,355	> 10	119	1,660	> 3,020
60	< 0,11	> 3,020	84	0,115	> 3,020	120	0,589	> 30,200
61	0,437	> 10	86	0,117	> 10	124	0,011	> 3,020
62	0,417	> 3,020	87	0,025	> 10	125	0,030	> 3,020
63	0,029	> 3,020	88	0,174	> 10	127	0,089	> 10
64	0,017	> 3,020	89	0,085	> 3,020	129	0,046	> 10
65	0,661	17,783	90	0,398	> 3,020	130	0,178	> 3,020
66	0,076	n.d.	91	0,072	18,621	131	0,245	> 10
67	0,040	> 3,020	94	0,115	> 3,020	133	0,468	> 3,020

5

N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)	N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)	N.º comp.	CI50 de Aβ42 (μM)	CI50 de Aβ total (μM)
134	0,575	> 3,020	151	0,513	> 3,020	173	> 3,02	> 3,020
135	0,631	> 10	152	1,778	> 3,020	175	0,041	> 3,020
136	0,676	> 30,200	153	1,905	> 3,020	176	0,324	> 10
137	1,380	> 3,020	154	> 3,02	> 3,020	177	0,234	> 3,020
138	0,009	> 3,020	155	0,024	> 3,020			

144	0,100	> 3,020	156	> 3,02	> 3,020
146	0,032	> 3,020	157	0,102	> 3,020
147	0,042	> 3,020	164	0,178	> 10
149	0,389	> 10	168	3,020	> 3,020

A2) Método 2

- 5 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – de tipo natural, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (n.º de cat. 10371-029) que contenía suero al 5%/Fe complementado con un 1% de aminoácidos no esenciales, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomycin 50 µg/ml. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.

- 10 Se realizó el examen usando una modificación del ensayo descrito en Citron *et al.* (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron en placa células en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con un 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024), un 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomycin 50 µg/ml en presencia de compuesto de prueba a diferentes concentraciones de prueba. Se incubó la mezcla de células/compuesto durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. Al siguiente día se sometieron a ensayo los medios mediante dos inmunoensayos de tipo sándwich, para determinar Aβ42 y Aβ total.

- 20 Se cuantificaron las concentraciones de Aβ total y Aβ42 en el sobrenadante celular usando la tecnología Alphascreen (Perkin Elmer). Alphascreen es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con perlas aceptoras. En presencia de antígeno, las perlas entran en proximidad estrecha. La excitación de las perlas donadoras provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, dando como resultado emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo C-terminal de Aβ42 (JRF/cAβ42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para el extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) para reaccionar con las perlas donadoras. Para cuantificar la cantidad de Aβ total en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para la región media de Aβ (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donadoras.

- 30 Para obtener los valores notificados en la tabla 12c, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron las curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose gráficamente el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI₅₀.

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
1	0,155	7,413	70	0,068	> 3,020	106	0,034	4,571
4	0,166	> 10	71	0,407	> 3,020	107	0,048	2,042
15	0,038	5,495	73	0,166	> 3,020	108	0,054	> 10
29	0,013	7,079	102	0,014	> 10	109	0,060	> 10
33	0,071	5,754	103	0,019	> 10	110	0,129	> 10
50	0,309	> 10	104	0,029	7,244	111	0,065	5,495
69	0,046	> 10	105	0,032	6,607	112	0,107	> 10

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
113	0,145	> 10	136	0,813	> 10	160	0,087	> 10
114	0,151	3,631	137	0,871	> 10	161	0,132	> 10

115	0,257	8,318	138	0,005	5,888	162	0,138	> 10
117	0,331	> 10	139	0,005	4,266	163	0,166	8,318
118	0,372	> 10	140	0,006	4,074	165	0,178	> 10
119	0,603	6,166	141	0,013	> 10	166	0,251	> 10
120	0,363	> 10	142	0,031	6,607	167	0,288	> 10
121	1,318	> 10	143	0,060	3,388	168	0,380	10
123	5,370	> 10	144	0,120	> 10	169	0,417	7,943
124	0,018	9,120	145	0,007	> 10	170	0,447	> 10
125	0,051	7,943	148	0,043	> 10	171	0,537	8,318
126	0,052	> 10	149	0,174	> 10	172	0,646	> 10
127	0,056	> 10	150	0,200	> 10	173	> 10	> 10
128	0,062	> 10	151	0,219	> 10	175	0,072	5,248
129	0,074	> 10	155	0,028	> 10	176	0,107	8,318
132	0,251	6,918	157	0,050	7,413	178	0,380	> 10
134	0,437	1,738	158	0,071	8,913	179	0,078	> 10
135	0,102	> 10	159	0,055	4,786	180	0,562	6,25

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

5 Pueden usarse agentes que reducen A β 42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente que demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, el ratón, la rata o la cobaya. Al mamífero puede no habersele diagnosticado EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobrepone y finalmente deposita A β de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.

10 Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen A β 42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.

20 Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce A β 42 reduciría los niveles de A β 42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Alternativamente, pueden usarse ratones Tg2576 de dos a tres meses de edad que expresan APP695 que contienen la variante "sueca" o un modelo de ratón transgénico desarrollado por el Dr. Fred Van Leuven (K.U.Leuven, Bélgica) y colaboradores, con expresión específica de neuronas de un mutante clínico de la proteína precursora amiloide [V717I] humana (Moechars *et al.*, 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Ratones transgénicos jóvenes tienen altos niveles de A β en el cerebro pero no deposición de A β detectable. A aproximadamente 6-8 meses de edad, los ratones transgénicos comienzan a presentar acumulación espontánea, progresiva de β -amiloide (A β) en el cerebro, dando como resultado finalmente

25 placas de amiloide dentro del subículo, el hipocampo y la corteza. Se examinaron los animales tratados con el agente que reduce A β 42 y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron desde horas hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de A β 42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.

30 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β 42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que reducen A β 42 en un 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen A β 42 como una única dosis oral o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras cuatro horas, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 42.

35 Se recogió sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min.) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló instantáneamente para su

análisis posterior. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron los cerebros de ratón en 10 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM pH 10 (para animales no transgénicos) o 1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)-dimetil-amonio] (CHAPS) al 0,1% en solución salina tamponada con tris (TBS) (para animales transgénicos) que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 ó 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,58 ml de DEA al 0,4%. Se sonicaron todas las muestras durante 30 segundos en hielo a una salida de potencia del 20% (modo de pulso). Se centrifugaron los homogeneizados a $221,300 \times g$ durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos nuevos y se purificaron adicionalmente de manera opcional antes de la siguiente etapa. Se neutralizó una parte del sobrenadante con un 10% de Tris-HCl 0,5 M y se usó esto para cuantificar el A β total.

Se purificaron los sobrenadantes obtenidos con columnas de fase inversa Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) para retirar el material inmunorreactivo no específico de los lisados cerebrales antes de la posterior detección de A β . Usando un colector de vacío, se hicieron pasar todas las disoluciones a través de las columnas a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto, de modo que se ajustó la presión de vacío por consiguiente a lo largo de todo el procedimiento. Se preacondicionaron las columnas con 1 ml de MeOH al 100%, antes del equilibrado con 1 ml de H $_2$ O. Se cargaron lisados cerebrales no neutralizados en las columnas. Entonces se lavaron las muestras cargadas dos veces realizándose el primer lavado con 1 ml de MeOH al 5%, y el segundo lavado con 1 ml de MeOH al 30%. Finalmente, se eluyó el A β de las columnas y al interior de tubos de vidrio de 100 x 30 mm, con una disolución de MeOH al 90% con NH $_4$ OH al 2%. Entonces se transfirió el eluato al interior de tubos de 1,5 ml y se concentró en un concentrador Speed-Vac en alto calor durante aproximadamente 1,5-2 h a 70°C . Entonces se resuspendió el A β concentrado en medio libre de suero de uso general UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) más inhibidores de proteasas añadidos según la recomendación del fabricante.

Para cuantificar la cantidad de A β 42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (por ejemplo Innostest® β -Amiloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A β 42 usando la placa proporcionada con el kit sólo. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-42 sintético) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 25000 y 1,5 pg/ml. Se añadieron las muestras, los patrones y los blancos (60 μ l) a la placa recubierta con el anticuerpo anti-A β 42 (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (anticuerpo de detección biotinilado, por ejemplo, 4G8 biotinilado (Covance Research Products, Dedham, MA)) y se incubó durante un mínimo de 1 h con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 50 min después por una adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura cinética cada 5 minutos durante 30 minutos (excitación 320 /emisión 420). Para cuantificar la cantidad de A β total en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se añadieron las muestras y los patrones a una placa recubierta con JRF/rA β /2. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Entonces se realizó el ELISA como para la detección de A β 42.

En este modelo, sería ventajoso al menos un 20% de reducción de A β 42 en comparación con animales no tratados.

N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio
1	65	103	8	88	96	29	56	86
2	100	106	10	67	104	32	81	113
3	56	95	15	62	94	33	80	98
4	93	111	18	73	101	34	63	100
5	66	96	26	75	94	39	82	108
7	68	105	27	59	94	40	80	99

N.º comp.	Aβ42 (% del cont.) medio	Aβ total (% del cont.) medio	N.º comp.	Aβ42 (% del cont.) medio	Aβ total (% del cont.) medio	N.º comp.	Aβ42 (% del cont.) medio	Aβ total (% del cont.) medio
50	67	96	74	95	102	94	96	101
52	66	91	83	89	104	98	84	97
70	84	99	86	86	96	138	65	102
71	91	103	87	86	101			

C) Ejemplos de composición

- 5 “Principio activo” (p.a.) tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

10

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

15

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio; 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

20

3. Composición inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

25

4. Pomada

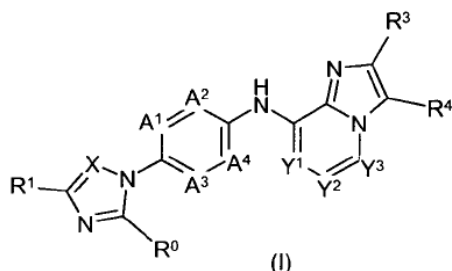
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

30

En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

R⁰ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

X es CR⁷ o N; en el que R⁷ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR¹ o N;

A² es CR⁸ o N;

A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

R² es hidrógeno, halo o alquiloxilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o halo;

R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; carboxilo; alquenilo C₁₋₄; NR⁵R⁶-carbonilo; cicloalquilo C₃₋₇; Ar; tetrahidropiranilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxycarbonilo C₁₋₆; o Ar-O-CH₂-;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR⁵R⁶, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄ y NR⁵R⁶; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₄; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₄(CH₂CH₂O)_n-CH₂-carbonilo;

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquiloxilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, NR⁵R⁶, alquiloxilo C₁₋₄, hidroxilo y formilamino;

Y¹ es CH o N;

Y² es CR⁹ o N;

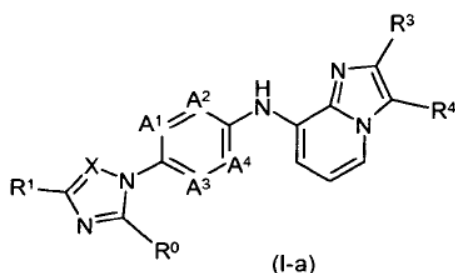
Y^3 es CH o N;

siempre que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 pueda representar N;

5 R^9 es hidrógeno; halo; alquioxilo C_{1-4} ; ciano; cicloalquilo $1-7$; tetrahidropirranilo; alqueno C_{1-4} ; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C_{1-4} ;

10 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I-a)



15 o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

X es CR^7 o N; en el que R^7 es hidrógeno o halo;

A^1 es CR^1 o N;

25 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

30 R^2 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} , cicloalquioxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropirranilo; Ar; o Ar-O-CH₂-;

35 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

40 en la que cada R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

45 en la que cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

50 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

55 3. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5

X es CH o N;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; carboxilo; alquenilo C_{2-4} ; NR^5R^6 -carbonilo; cicloalquilo C_{3-7} ; Ar; tetrahidropiranilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquiloxycarbonilo C_{1-6} ; o $Ar-O-CH_2-$;

10

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y NR^5R^6 ; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo;

15

n es 2;

20

R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquiloxilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en

25

Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR^9 ;

30

Y^3 es CH o N;

siempre que sólo uno de Y^1 e Y^3 pueda representar N;

35

R^9 es hidrógeno; halo; tetrahidropiranilo; alquenilo C_{2-4} ; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquiloxilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

45

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

X es CR^7 o N; en el que R^7 es hidrógeno o halo;

A^1 es CR^2 o N;

50

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

55

R^2 es hidrógeno, halo o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropiranilo; Ar; o $Ar-O-CH_2-$;

60

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; bencimidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} ; o piridinilo;

65

en el que cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-4} ;

en el que cada R^6 es independientemente alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno; ciano; halo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y fenilo; fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo C_{1-4} ;

o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R^3 es fenilo;

R^4 es metilo;

o

R^3 es fenilo sustituido en una posición meta y opcionalmente sustituido adicionalmente en otras posiciones;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o

R^3 es fenilo sustituido en una posición orto y opcionalmente sustituido adicionalmente en otras posiciones;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que R^3 es metilo sustituido con uno o más grupos fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR^5R^6 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

R^4 es hidrógeno;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

X es N;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R^0 es hidrógeno;

R^1 es alquilo C_{1-4} ;

X es CH o N;

A^1 es CR^2 ;

A^2 es N;

A^3 y A^4 son CH;

R^2 es alquioxilo C_{1-4} ;

R^3 es Ar; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo;

5 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8, en el que

10 Y¹ es CH;

Y² es CH;

15 Y³ es CH.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

20 2-(2-clorofenil)-N-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina, o

N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina, o

N-[6-metoxi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,

25 cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

11. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

40 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad gamma-secretasa.