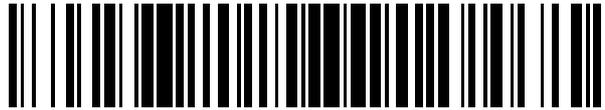


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 991**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10727228 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2435436**

54 Título: **Inhibidores de pirimidina de la actividad cinasa**

30 Prioridad:

27.05.2009 US 181561 P

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

12.11.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**CLARK, RICHARD F.;
BELL, RANDY L.;
BA-MAUNG, NWE Y.;
ERICKSON, SCOTT A.;
FIDANZE, STEVE D.;
MANTEI, ROBERT A.;
SHEPPARD, GEORGE S.;
SORENSEN, BRYAN K.;
WANG, GARY T. y
WANG, JIEYI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 520 991 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

Inhibidores de pirimidina de la actividad cinasa

5 **Campo de la técnica**

En el presente documento se proveen compuestos que inhiben proteína cinasas tales como IGF-1R, composiciones que contienen los compuestos, y los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

10 **Antecedentes**

Las tirosina cinasas de receptor (RTK) han sido implicadas en las rutas de señalización celular que controlan diversas funciones celulares, incluyendo división, crecimiento, metabolismo, diferenciación y supervivencia de la célula, a través de fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los residuos tirosina en las proteínas. Las señales extracelulares se transducen mediante activación de los receptores de superficie celular, con amplificación y propagación utilizando una coreografía compleja de cascadas de eventos de fosforilación de proteína y desfosforilación de proteína para evitar una señalización descontrolada. Estas rutas de señalización están altamente reguladas, con frecuencia por unas rutas de cinasa complejas y engranadas entre sí en las cuales cada cinasa por sí misma puede estar regulada por una o más de otras cinasas y proteína fosfatasa. La importancia biológica de estos sistemas finamente afinados es tal que una variedad de trastornos proliferativos celulares han sido vinculados con defectos en una o más de las diversas rutas de señalización celular mediadas por tirosina o serina / treonina cinasas.

Las tirosina cinasas de receptor (RTK) catalizan la fosforilación de ciertos residuos de aminoácido tirosilo en diversas proteínas, incluyéndose a sí mismas, las cuales gobiernan el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. El receptor 1 del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) es una tirosina cinasa transmembrana ubicua entre los tipos celulares fetales y postnatales. El eje de señalización de IGF está constituido por múltiples ligandos (IGF-1, IGF-2 e insulina), por lo menos seis proteínas de unión a ligando de alta afinidad y proteasas, múltiples receptores (IGF-1R e IGF-2R, IR e IRR), y muchas otras proteínas de señalización corriente abajo (Pollak, M N y col., *Nature Reviews Cancer* (2004) 4 (7): 505 - 518). La estructura y la función del IGF-1R han sido revisadas por Adams y col., *Cell. Mol. Life Sci.* (2000) 57: 1050 - 1093 y Benito, M y col., *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28 (5): 499 - 510. El receptor es activado por los ligandos IGF-1 e IGF-2, los cuales son proteínas mitogénicas que señalizan a través de IGF-1R e IR de una manera endocrina, paracrina o autocrina. La activación de la tirosina cinasa del receptor de IGF-1 provoca respuestas celulares que incluyen proliferación celular y protección de las células frente a apoptosis. (Id.). La sobre-expresión de IGF-1R conduce a transformación maligna de células cultivadas, mientras que la regulación negativa puede revertir el fenotipo transformado de las células de tumor y potencialmente hacerlas susceptibles a la apoptosis. (Id.). Existen dos variantes de empalme del gen de IR, la isoforma IR- β la cual regula la captación de glucosa y está expresada en hígado, músculo y tejido adiposo, y la isoforma A del receptor de insulina de humano (IR-A) variante de exón 11 liga a IGF-2 con alta afinidad y promueve la proliferación y protección frente a apoptosis (Sciacca L. *Oncogene* (2002) 21(54): 8240 - 8250). IR-A está expresada de forma predominante en tejido fetal y en tumores malignos y en este receptor, IGF-2 es más potente que la insulina para estimular la migración de células cancerígenas. (Sciacca, *Oncogene* (2002) supra). La tirosina cinasa de receptor relacionada con el receptor de insulina (IRR) tiene un 79 % de homología con el dominio de cinasa de IR y se expresa solamente en unos cuantos tipos celulares limitados (Dandekar, A A y col., *Endocrinology* (1998) 139 (8): 3578 - 3584).

IGF-1R es una tirosina cinasa de receptor de superficie celular, transmembrana, hetero-tetramérica. (Benito, *Int J Biochem Cell Biol* (1996)). Un dominio de unión a IGF-1 es parte de la cadena alfa extracelular de IGF-1R, mientras que la cadena beta intracelular contiene el dominio de tirosina cinasa. Tres residuos tirosina representan los sitios de autofosforilación, de manera específica Tyr¹¹³¹, Tyr¹¹³⁵ y Tyr¹¹³⁶, dentro del asa de activación del dominio catalítico beta de IGF-1R (Li, W y col., *J. Biol. Chem.* (2006) 281 (33): 23785 - 23791). La fosforilación de la totalidad de los tres residuos es necesaria para la activación completa del receptor, y precede a la fosforilación de las tirosinas de yuxtamembrana y las serinas del extremo carboxi terminal. El receptor de insulina tiene tres sitios de autofosforilación similares en el asa de activación y en la región de yuxtamembrana. La activación y autofosforilación dan como resultado el reclutamiento de proteínas de acoplamiento múltiples y la generación de señalización intracelular (Benito, *Int J Biochem Cell Biol* (1996)). Una vez activadas, IGF-1 R e IR pueden fosforilar o interactuar directamente con un número de sustratos de proteína intracelular, incluyendo IRS-1, IRS-2, Grb2, Grb10, Grb14, Shc, SOc, 14.3.3, FAK, o indirectamente con otras proteínas como PI3K y MAPK (Benito, M y col. *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28 (5): 499 - 510) (Brown, G C y col., *Biochem. J* (1992) 284: 1 - 13; Bruning, J C y col., *Mol. Cell* (1998) 2 (5): 559 - 569). La cinasa de adhesión focal (FAK) es de interés particular debido a su papel como un regulador de supervivencia, proliferación, migración e invasión celular. FAK es activada por receptores del factor de crecimiento tales como IGF-1R, mediante unión a través de su dominio N-terminal y autofosforilación en Tyr³⁹⁷. FAK activada o sobre-expresada es común en una amplia variedad de cánceres, y puede desempeñar un papel en la carcinogénesis humana (van Nimwegen, M J y col., *Biochem. Pharmacol.* (2007) 73 (5): 597 - 609).

Además de su papel en los cánceres, el receptor de IGF desempeña papeles importantes y diversos en el

crecimiento y desarrollo (Benito, M y col., *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28 (5): 499 - 510). IGF- 1R ha sido implicado en varias enfermedades metabólicas e inmunológicas (Walenkamp, M J y col., *Horm. Res.* (2006) 66 (5): 221 - 230; Kurmasheva, R. T y col., *Biochim. Biophys. Acta-Rev on Cancer* (2006) 1766 (1): 1 - 22; Bateman, J M y col., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63 (15): 1701 - 1705, LeRoith, D, y col., *Can. Lett.* (2003) 195: 127 - 137 y Samani A, y col., *Endocrine Reviews* 28 (1): 20 - 47).

El papel del sistema de señalización de IGF / IGF-1R en cáncer ha sido examinado minuciosamente a lo largo de los últimos 15 años. En particular, la implicación de IGF-1R en cáncer de humano surge de sus papeles en la estimulación de la mitogénesis, movilidad y metástasis y en la protección frente a apoptosis. (Kurmasheva, *Biochim. Biophys. Acta* (2006).) El interés ha crecido con el entendimiento de que además de sus papeles antiapoptótico y mitogénico, la señalización de IGF / IGF-1R parece ser necesaria para el establecimiento y continuación de un fenotipo transformado. Está bien establecido que la activación constitutiva o sobre-expresión, con frecuencia da como resultado el crecimiento de célula no adherente, incluso bajo condiciones agotadas de suero *in vitro*, y está asociada con la formación de tumores en ratones desnudos. (Kaleko M y col., *Mol Cell Biol.* (1990) 10 (2): 464 - 473). De manera quizá incluso más importante, se ha establecido firmemente que las células, en las cuales se ha desactivado el gen que codifica para IGF-1R, son totalmente resistentes a la transformación mediante agentes que normalmente son capaces de inmortalizar células normales, tales como la sobre-expresión de PDGFR o EGFR, el antígeno T del virus SV40, la proteína E5 del virus de papiloma de bovino, y ras activada. (DeAngelis T y col., *Cell. Physiol.* (1995) 1640: 214 - 221; Coppola D y col., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14 (7): 4588 - 4595; Morrione A J, *Virol.* 1995 695300 - 5303; Sell C y col., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14 (6): 3604 - 3612; Sell C y col., *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* (1993) 90 (23): 11217 - 11221). Por lo tanto, IGF-1 R ha sido identificado como el principal factor de supervivencia que protege frente a muerte celular inducida por oncogén (Harrington y col., *EMBO J.* (1994) 13 (): 3286 - 3295). IGF-1R es expresado en un número y variedad grande de tumores y los IGF amplifican el crecimiento tumoral a través de su interacción con el receptor. La evidencia que apoya el papel de IGF-1R en la carcinogénesis se puede encontrar en estudios que utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor los cuales inhiben la proliferación de numerosas líneas celulares en cultivo e *in vivo* (Arteaga C y col., *Cancer Res.* (1989) 49 (22): 6237 - 6241; Li y col., *Biochem. Biophys. Res. Com.* (1993) 196 (1): 92 - 98; Scotlandi K y col., *Cancer Res.* (1998) 58 (18): 4127 - 4131). IGF-1R dominante negativo puede inhibir la proliferación tumoral (Jiang y col., *Oncogene* (1999) 18 (44): 6071 - 6077). El eje de señalización de IGF está implicado en varios tipos de tumor incluyendo:

cáncer de mama (Surmacz, *J. Mammary Gland Bio. Neoplasia* (2000) 5 (1): 95 - 105, LeRoith, *Can. Lett.* (2003) y Arteaga, *Cancer Res.* (1989)),
 sarcoma incluyendo sarcoma de tejido blando (por ejemplo, sarcoma de cartílago, sarcomas de tejido conectivo (condrosarcoma) y de matriz fibrosa (fibrosarcoma)) y sarcomas óseos duros (por ejemplo, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y tumor de célula gigante del hueso) (Scotlandi, *Cancer Res.* (1998),
 cáncer de pulmón, incluyendo carcinomas de pulmón de célula no pequeña y de célula pequeña y mesoteliomas (Jiang, Y y col., *Oncogene* (1999) 18: 6071 - 6077 y LeRoith, *Can. Lett.* (2003),
 cáncer de próstata (Djavan y col., *World J Urol.* (2001) 19 (4): 225 - 233; O'Brien y col., *Urology* (2001) 58 (1): 1 - 7 y LeRoith, *Can. Lett.* (2003)),
 cáncer colorrectal (Guo y col., *Gastroenterology*, 1992, 102, 1101 - 1108; Durai, R y col., *Int. J Colorectal Dis.* (2005) 20 (3): 203 - 220 y LeRoith, *Can. Lett.* (2003)),
 cáncer renal (Kellerer M. y col., *Int. J. Cancer* (1995) 62 (5): 501 -507),
 cáncer de páncreas (Bergmann, U y col., *Cancer Res.* (1995) 55 (1 0): 2007 - 2011),
 cánceres hematológicos, incluyendo leucemia linfoblástica de célula T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de célula pilosa, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de célula T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de célula grande, leucemia de célula del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma de tipo no Hodgkins, linfoma linfoblástico de célula T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, síndromes mielodisplásicos, (Zumkeller W y col., *Leuk. Lymph* (2002) 43 (3): 487 - 491; y Qi, *Ann Hematol.* (2006) 85: 95 - 101),
 neuroblastomas (Zumkeller, W y col., *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 138 - 141),
 tumores primarios del SNC incluyendo: astrocitomas (también conocidos como "gliomas") incluyendo glioblastoma multiforme; meningiomas y meduloblastomas (Zumkeller, W y col., *Mol. Pathol.* (2001) 54 (4): 227 - 229, Del Valle L, y col., *Clin. Cancer Res.* (2002) 8: 1822 - 1830 y Trojan y col., *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* (1992) 89: 4874 - 4878),
 tumores secundarios del SNC, es decir, metástasis en el sistema nervioso central (por ejemplo, el cerebro), de un tumor que se origina fuera del sistema nervioso central (Burfeind P, y col., *PNAS* (1996) 93: 7263 - 7268),
 cáncer de cabeza y cuello (Wu X., y col., *Clin. Cancer Res.* (2004) 10: 3988 - 95),
 cáncer de tiroides (Vella V y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87: 245 - 254; Vella V y col., *Mol. Pathol.* (2001) 54 (3): 1 21 - 124),
 hepatocarcinoma (Alexia, C y col., *Biochem. Pharmacol.* (2004) 68: 1003 - 1015), cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio,
 cáncer de los testículos (Neuvians T P, y col., *Neoplasia* (2005) 7: 446 - 56),
 cáncer de vejiga (Zhao H., y col., *J. Urology* (2003) 169: 714 - 717),
 cáncer de esófago (Sohda M, y col., *Anticancer Research.* (2004) 24: 3029 - 3034),
 cáncer gástrico (Jiang, Y, y col., *Clinical & Experimental Metastasis* (2004) 21: 755 - 64),

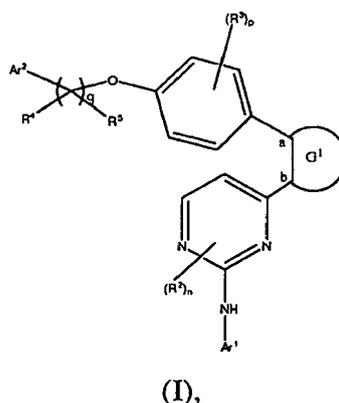
cáncer bucal, cáncer de boca, (Brady G y col., *Int. J. of Oral & Maxillofacial Surg.* (2007) 36: 259 - 62).
 GIST (tumor del estroma gastrointestinal) (Trent J C, y col., *Cancer.* (2006) 107: 1898 - 908), y
 cáncer de piel incluyendo melanoma (Yeh A H, y col., *Oncogene.* (2006) 25: 6574 - 81).

5 Por lo tanto, virtualmente en todos los tipos de cánceres de humano existe una fuerte asociación entre la
 desregulación de la señalización de IGF y la carcinogénesis (Bohula E A y col., *Anticancer Drugs* (2003) 14 (9): 669 -
 682). Se ha mostrado que la inhibición de la expresión o función de IGF-1R y / o IR bloquea el crecimiento y
 metástasis tumoral y también incrementa la sensibilidad hacia otras terapias antineoplásicas, incluyendo fármacos
 10 citotóxicos y radiación. (Bohula, *Anticancer Drugs* (2003).

10 Por lo tanto, sería deseable la identificación de compuestos pequeños efectivos que inhiban de manera específica la
 transducción de señal y la proliferación celular mediante modulación de la actividad de tirosina cinasas para regular
 y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo anormal o inapropiado de las células. En particular, sería
 15 beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban de manera específica la función de una tirosina
 cinasa que sea esencial para procesos angiogénicos o para la formación de hiperpermeabilidad vascular que
 conduce a edema, ascitis, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y deposición de matriz así como
 trastornos asociados.

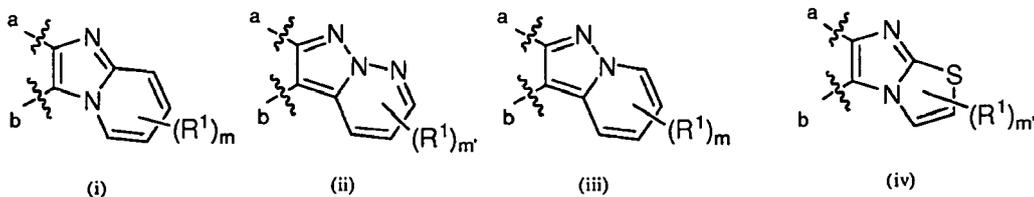
Sumario

20 Una realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I)



25 o sales, solvatos, farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos, donde

G¹ es de la fórmula (i), (ii), (iii) o (iv)



30 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m' es 0, 1, 2 o 3;
 m'' es 0, 1 o 2;
 35 n es 0, 1 o 2;
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
 R¹, R² y R³ son sustituyentes opcionales y, si están presentes, cada uno es de manera independiente alquilo,
 halógeno, -O(alquilo), -O(haloalquilo) o haloalquilo;
 a y b designan los puntos de unión en los que las fórmulas (i), (ii), (iii), (iv) se enlazan con la fórmula (I);
 40 R⁴ y R⁵, en cada aparición, son, cada uno, de manera independiente hidrógeno, alquilo, halógeno o haloalquilo;
 q es 1, 2, 3 o 4;
 Ar¹ es arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1,
 2, 3, 4 o 5 sustituyentes según se representa por T, donde cada T se selecciona de entre el grupo que consiste
 45 en oxo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, G², -OR⁶, -OC(O)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁷,
 -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)R⁷, -N(R⁸)C(O)OR⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹),
 -N(R⁸)C(O)-(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo

- $C_{1-6}-G^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-OR^6$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-OC(O)R^7$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-SR^6$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)R^7$,
 $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2R^7$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(R^8)(R^9)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 $N(R^8)C(O)R^7$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(R^8)C(O)OR^7$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(R^8)S(O)_2R^7$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 $N(R^8)C(O)N(R^8)(R^9)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(R^8)S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)R^6$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)OR^6$
 5 y $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)N(R^8)(R^9)$,
 dos sustituyentes en los átomos de carbono vecinales de Ar^1 , junto con los átomos de carbono a los que estos
 están unidos, forman opcionalmente un heterociclo de 5 o 6 miembros monocíclico que contiene uno o dos
 heteroátomos seleccionados de entre N(H), O, S, S(O) o S(O)₂, donde cada uno del anillo monocíclico está
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo;
 10 cada aparición de R^6 y R^9 es, cada una, de manera independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 CN , $-(alquilenilo\ C_{1-6})-OH$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)OH$, G^3 o $-(alquilenilo\ C_{1-6})-G^3$;
 cada aparición de R^7 es de manera independiente alquilo, haloalquilo, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-CN$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 OH , G^3 o $-(alquilenilo\ C_{1-6})-G^3$;
 cada aparición de R^8 es de manera independiente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
 15 cada aparición de G^2 es de manera independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno,
 cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes
 seleccionados de entre el grupo que consiste en G^3 , $-(alquilenilo\ C_{1-6})-G^3$ y R^{10} ,
 cada aparición de G^3 es de manera independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno,
 cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{10} ;
 20 Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1,
 2, 3, 4 o 5 grupos R^{10} .
 cada aparición de R^{10} es de manera independiente alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN,
 NO_2 , $-ORZ^1$, $-OC(O)RZ^2$, $-SRZ^1$, $-S(O)RZ^2$, $-S(O)_2RZ^2$, $-S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)C(O)RZ^2$,
 $-N(RZ^3)C(O)ORZ^2$, $-N(RZ^3)S(O)_2RZ^2$, $-N(RZ^3)C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-C(O)RZ^1$, $-C(O)ORZ^1$,
 25 $-C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-ORZ^1$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-OC(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-SRZ^1$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 $S(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)(RZ^4)$,
 $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)ORZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)S(O)_2RZ^2$,
 $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)RZ^1$,
 $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)ORZ^1$ o $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$,
 30 cada aparición de RZ^1 , RZ^3 y RZ^4 , es, cada una, de manera independiente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y
 cada aparición de RZ^2 es de manera independiente alquilo o haloalquilo.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden unas cantidades terapéuticamente
 35 eficaces de uno o más compuestos de la fórmula (I) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con
 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones farmacéuticas son útiles para el
 tratamiento de enfermedades o estados que se describen en el presente documento.

Una realización se refiere a uno o más compuestos que se describen en el presente documento, o sales
 40 farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con uno o más vehículos
 farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cánceres en mamíferos mediante la administración
 a los mismos de unas cantidades terapéuticamente eficaces de dichos o más compuestos que se describen en el
 presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con
 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a uno o más compuestos que se describen en el presente documento, o sales
 45 farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con uno o más vehículos
 farmacéuticamente aceptables, para su uso en la disminución de volumen tumoral en mamíferos mediante la
 administración a los mismos de unas cantidades terapéuticamente eficaces de dichos uno o más compuestos que se
 describen en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en
 50 combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a uno o más compuestos que se describen en el presente documento o sales
 farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con uno o más vehículos
 55 farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello
 uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de
 páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en mamíferos,
 mediante la administración a los mismos de unas cantidades terapéuticamente eficaces de dichos uno o más
 compuestos que se describen en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los
 60 mismos, solos o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, con o sin administrar
 también radioterapia a los mismos.

También se proporcionan en el presente documento el uso de uno o más compuestos que se describen en el
 presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para la preparación de
 65 medicamentos para su uso en el tratamiento de enfermedades o estados que se describen en el presente
 documento, en particular, para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello
 uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de

páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides, en mamíferos (por ejemplo, humano) que lo necesite.

5 Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, y los compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de condiciones y trastornos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas también se describen en el presente documento.

Estos y otros objetivos de la invención se describen en los siguientes párrafos. Estos objetivos no deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención.

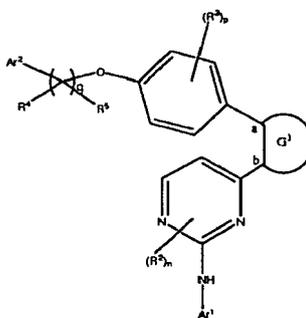
10

Descripción Detallada

La presente descripción detallada pretende solamente familiarizar a otros expertos en la materia con la presente invención de la Solicitante, sus principios, y su aplicación práctica de modo que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, en la forma en la que éstas sean más adecuadas para los requerimientos de un uso particular. La presente descripción y sus ejemplos específicos están pensados únicamente para fines de ilustración. Por lo tanto, la presente invención, no queda limitada a las realizaciones que se describen en la presente solicitud de patente, y se puede modificar de forma variada.

15

20 Se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



(I),

25 donde Ar¹, Ar², R², R³, R⁴, R⁵, G¹, n, p y q son tal como se ha divulgado en lo que antecede en el Sumario y en lo sucesivo en la descripción detallada. También se divulgan composiciones que comprenden tales compuestos y los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de condiciones y trastornos mediante el uso de tales compuestos y composiciones.

30 En diversas realizaciones, puede haber variables que se presenten más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto o en cualquiera de las otras fórmulas en el presente documento. La definición de una variable en cada aparición es independiente de su definición en otra aparición. Además, las combinaciones de variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar de una mezcla de reacción.

35 a. Definiciones

Tal como se usan en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen los significados que se indican:

40 La expresión "alqueniilo", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alqueniilo incluyen etenilo, 3-metilbut-2-enilo, prop-1-enilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-penteniilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo y 3-deceniilo.

45 La expresión "alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

La expresión "alquilo C₁₋₆", tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 1-etilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2-etilhexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

50

La expresión "alquilenilo" o "alquilenilo" significa un grupo divalente que se obtiene a partir de una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada de de 1 a 10 átomos de carbono.

La expresión “alquilenilo C₁₋₆” significa un grupo divalente que se obtiene a partir de una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada de de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo incluyen -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(CH(CH₃)(C₂H₅))-, -C(H)(CH₃)CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

La expresión “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alquinilo incluyen acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1,1-dimetilprop-2-inilo, 1-propil-pent-3-inilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

La expresión “arilo”, tal como se usa en el presente documento, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalquilenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes del arilo bicíclico incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El fenilo y los arilos bicíclicos, con la excepción de los arilos bicíclicos que se representan por Ar¹ y Ar², están unidos al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del fenilo y los arilos bicíclicos respectivamente. Los arilos bicíclicos que se representan por Ar¹ y Ar² están unidos al resto progenitor a través de cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del resto de fenilo dentro del grupo.

La expresión “cicloalquilenilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene cero heteroátomos en el anillo. El cicloalquilenilo monocíclico tiene tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de tres o cuatro miembros tienen un doble enlace. Los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilenilos monocíclicos incluyen 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo. Los cicloalquilenilos bicíclicos se ejemplifican mediante un cicloalquilenilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilenilo monocíclico condensado con un cicloalquilenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillo bicíclicos incluyen 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-1H-indenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno y octahidronaftalenilo. Los grupos cicloalquilenilo están anexados al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono sustituible dentro de los grupos, y pueden contener uno o dos puentes de alquilenilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, donde cada puente enlaza dos átomos no adyacentes dentro de los grupos.

La expresión “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un cicloalquilo monocíclico, o uno bicíclico, o un cicloalquilo espirocíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y cero heteroátomos como átomos en el anillo, y cero dobles enlaces. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo bicíclico se ejemplifica mediante un cicloalquilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos bicíclicos incluyen biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[6.1.0]nonano, octahidroindeno, y decahidronaftaleno. Los grupos cicloalquilo monocíclico y bicíclico pueden contener uno o dos puentes de alquilenilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, donde cada puente enlaza dos átomos no adyacentes dentro de los grupos. Los ejemplos de tales cicloalquilos con puente incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, adamantilo (triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), y noradamantilo (octahidro-2,5-metanopentaleno). El cicloalquilo espirocíclico se ejemplifica mediante un cicloalquilo monocíclico o uno bicíclico, donde dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es espiro[2.5]octano. Los grupos de cicloalquilo monocíclico, bicíclico y espirocíclico pueden estar anexados al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono sustituible de los grupos.

La expresión “C₃₋₆ cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros tal como se define en el presente documento.

La expresión “halo” o “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

La expresión “haloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, difluorometilo, 3-fluoro-3-metilbutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo y 2-yodoetilo.

La expresión “haloalquilo C₁₋₆”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo C₁₋₆, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno.

La expresión “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente de entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo monocíclico incluyen furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ejemplifica mediante un heteroarilo monocíclico condensado con fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilenilo

monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, cromenilo, cinnolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo y tienopiridinilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico, con la excepción del heteroarilo bicíclico que se representa por Ar¹ y Ar², están conectados con el resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los grupos. Los heteroarilos bicíclicos que se representan por Ar¹ y Ar² están conectados con el resto molecular progenitor a través de cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del resto de heteroarilo monocíclico del grupo. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre de los anillos de heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados, y se incluyen dentro del alcance de la invención.

La expresión "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo monocíclico o uno bicíclico, o uno espirocíclico que contiene por lo menos un heteroátomo. El heterociclo monocíclico es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente de entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en O, N y S, y opcionalmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, y uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6, 7 u 8 miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos no limitantes de heterociclos monocíclicos incluyen azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropirano-6-ilo, 1,3-ditiolano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetano, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico se ejemplifica mediante un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un grupo heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de heterociclo bicíclico incluyen 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo de heterociclo monocíclico o bicíclico donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros o un heterociclo monocíclico. Un ejemplo de un heterociclo espirocíclico es 5-oxaspiro[3,4]octano. Los grupos de heterociclo monocíclico, bicíclico y espirocíclico están conectados con el resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro del grupo. Los grupos de heterociclo monocíclico o bicíclico pueden contener un puente de alquilenilo de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquilenilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, donde cada puente enlaza dos átomos de carbono no adyacentes dentro de los grupos. Los ejemplos de tales heterociclos con puente incluyen, pero no se limitan a, oxadamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, oxabicyclo[2.2.1]heptano y 2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonano. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre en los anillos de heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona)), y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales que no sean hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido hasta con dicho número particular de radicales que no sean hidrógeno o hasta con el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menos. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido hasta con 5 radicales que no sean hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 5 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido solamente hasta con tantos radicales que no sean hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (el cual tiene únicamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido hasta con un radical que no sea hidrógeno.

La expresión "oxo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo =O.

Las expresiones "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y / o sus síntomas acompañantes.

Las expresiones "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y / o sus síntomas acompañantes o impedir que un individuo adquiera una enfermedad. Tal como se usan en el presente documento, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de una enfermedad y / o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un individuo de adquirir una enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que está siendo administrado suficiente para prevenir el desarrollo de o para aliviar hasta cierto grado uno o más de los síntomas del estado o trastorno que está siendo tratado.

La expresión “modular” se refiere a la capacidad de un compuesto para incrementar o disminuir la función, o actividad, de una cinasa. “Modulación”, tal como se usa en el presente documento en sus diversas formas, pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y / o agonismo parcial de la actividad asociada con la cinasa. Los inhibidores de cinasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan de forma negativa la transducción de señal. Los activadores de cinasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, incrementan, abren, activan, facilitan, incrementan la activación, sensibilizan o regulan de forma positiva la transducción de señal.

- 5 La estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan de forma negativa la transducción de señal. Los activadores de cinasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, incrementan, abren, activan, facilitan, incrementan la activación, sensibilizan o regulan de forma positiva la transducción de señal.
- 10 La expresión “composición” tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Con “farmacéuticamente aceptable” se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

- 15 El “individuo” se define en el presente documento para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En las realizaciones preferidas, el individuo es un humano.

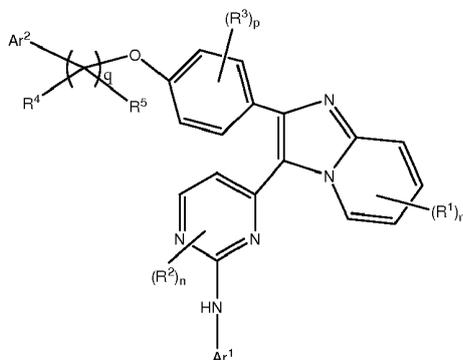
20 **b. Compuestos**

Los inhibidores de IGF-1R tienen la fórmula (I) tal como se ha descrito en el Sumario.

- 25 Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de la fórmula (I) son los siguientes. Tales valores se pueden usar donde sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en lo que antecede en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento.

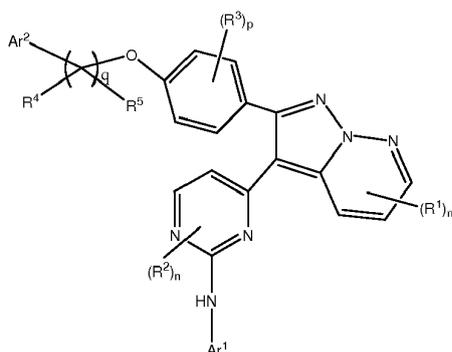
En los compuestos de la fórmula (I), el anillo G¹ tiene valores como los que se han divulgado en el Sumario.

- 30 En algunas realizaciones, el anillo G¹ es de la fórmula (i). Por lo tanto, son ejemplos de compuestos incluidos en el presente documento, pero sin limitarse a, aquellos de la fórmula (I-i)



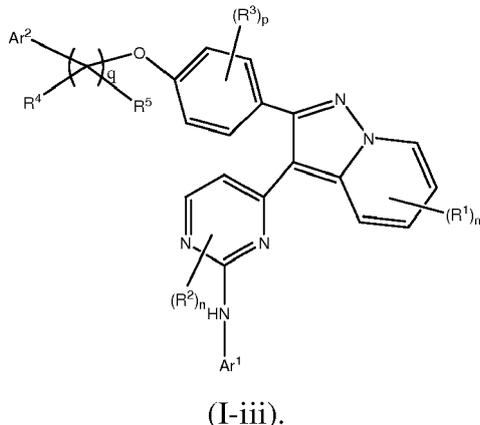
(I-i).

- 35 Otras realizaciones proporcionan compuestos de la fórmula (I) donde G¹ es de la fórmula (ii). Los ejemplos incluyen los que tienen la fórmula (I-ii)

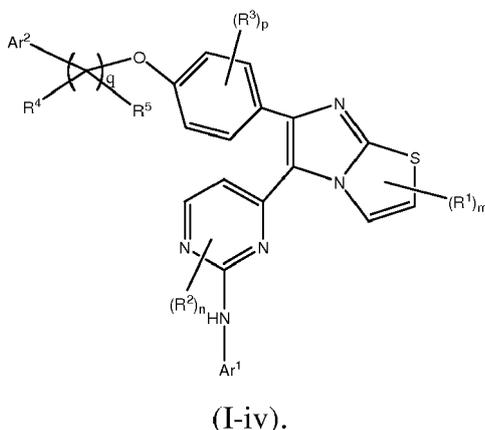


(I-ii).

Aún otras realizaciones incluyen aquellos donde el anillo G¹ es de la fórmula (iii) tal como los de la fórmula (I-iii)



- 5 Otra clase más de compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos donde G¹ es de la fórmula (iv), tal como los de la fórmula (I-iv)



- 10 Las variables Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m, m', m'', n, p y q para compuestos de la fórmula (I-i), (I-ii), (I-iii), (I-iv) son tal como se ha divulgado en lo que antecede en las secciones de Sumario y en lo sucesivo en la de descripción detallada.

- 15 En conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo, m para compuestos de la fórmula (I), (I-i) o (I-iii) tiene significados como los provistos en la sección de Sumario. Por ejemplo, una realización se refiere a compuestos de la fórmula (I), (I-i) o (I-iii) donde m es 0. En una realización de compuestos de la fórmula (I), (I-i) o (I-iii), m es 1 o 2.

- 20 En conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo, m' para compuestos de la fórmula (I) o (I-ii) tiene significados como los provistos en la sección de Sumario. Por ejemplo, una clase de compuestos de la fórmula (I) o (I-ii) incluyen los que se definen donde m' es 0. En otra realización m' es 1 o 2.

- 25 En conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo, m'' para compuestos de la fórmula (I) o (I-iv) tiene significados como los provistos en la sección de Sumario. Por ejemplo, una clase de compuestos de la fórmula (I) o (I-iv) incluyen los que se definen donde m'' es 0. En otra realización m'' es 1 o 2.

- 30 Una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye los que se definen donde cada uno del sustituyente opcional, R¹, es de manera independiente alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En una realización, cada uno del sustituyente opcional, R¹, es de manera independiente alquilo C₁₋₆ o halógeno. Por ejemplo, R¹ es metilo o F.

En una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), n es 0. En otra clase de compuestos, n es 1 o 2.

- 35 En la clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde n es 1 o 2, R² es tal como se define en el Sumario. En ciertas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En una realización, el sustituyente opcional, R², es alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R² es metilo.

En una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), p es 0. En otra clase de compuestos, p es 1 o 2.

5 En la clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde p es 1 o 2, R³ es tal como se define en el Sumario. En ciertas realizaciones, cada R³ se selecciona de manera independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -O(haloalquilo C₁₋₆) y haloalquilo C₁₋₆. Por ejemplo, cada R³ se selecciona de manera independiente de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, -O(metilo), -O(trifluorometilo) y trifluorometilo.

10 Una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye aquellos donde p es 1 o 2, y por lo menos uno de R³ es -O(alquilo C₁₋₆), en particular, -O(metilo).

15 Una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye aquellos donde p es 1, R³ es -O(alquilo C₁₋₆), en particular, -O(metilo), localizado en la posición *meta* en relación con el átomo de carbono que se enlaza con el anillo G¹.

Una clase de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye aquellos donde q es 1 o 2. En ciertas realizaciones, q es 1.

20 R⁴ y R⁵ tienen valores tal como se divulga en el Sumario. En una realización de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), R⁴ y R⁵ son el mismo o diferente, y cada uno se selecciona de manera independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, metilo). En otra realización, R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno. En otra realización, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y el otro es alquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, metilo.

25 Ar² tiene valores tal como se describe en el Sumario. En una realización, Ar² es arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Ar² es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización más, Ar² es fenilo opcionalmente sustituido.

30 Los sustituyentes opcionales de Ar² son tal como se define en el Sumario. En conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), cada uno de estos sustituyentes opcionales de Ar² puede ser el mismo o diferente y son, por ejemplo, de manera independiente alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como pero sin limitación, metilo), halógeno, (por ejemplo, Cl, F, y similares), haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C₁₋₆ tal como pero sin limitación, trifluorometilo) o -OR^{Z1} donde R^{Z1} es tal como se divulga en el Sumario. En ciertas realizaciones, R^{Z1} es alquilo C₁₋₆ tal como pero sin limitación, metilo.

35 Ar¹ tiene valores tal como se describe en el Sumario. Por ejemplo, en conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), Ar¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se describe en las secciones de Sumario y de Descripción Detallada. En una realización, Ar¹ es arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, Ar¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otra realización más, Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización más, Ar¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido.

45 Los sustituyentes opcionales de Ar¹ son tal como se define en el Sumario. Por ejemplo, en conjunción con cualquiera de las realizaciones en lo que antecede o en lo sucesivo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), cada uno de los sustituyentes opcionales de Ar¹ son el mismo o diferente, y cada uno es de manera independiente alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, metilo), halógeno (por ejemplo, F, Cl, y similares), haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, trifluorometilo), G² (por ejemplo, heterociclo tal como, pero sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, y similares; y un cicloalquilo monocíclico C₃₋₆ tal como, pero sin limitación, ciclopropilo; cada uno de estos anillos está opcionalmente sustituido tal como se describe en el Sumario), -OR⁶, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)-(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-G² (G², por ejemplo, es heterociclo tal como, pero sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, y similares, cada uno de los cuales está

50 opcionalmente sustituido tal como se describe en el Sumario), -(alquilenilo C₁₋₆)-OR⁶ o -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹) donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son tal como se describe en el Sumario. Cuando Ar¹ es fenilo, dos sustituyentes en los átomos de carbono vecinales de Ar¹, junto con los átomos de carbono a los que estos están unidos, pueden formar un anillo de heterociclo monocíclico tal como se describe en el Sumario, por ejemplo, estos pueden formar un heterociclo monocíclico tal como

60



donde cada uno de estos anillos está opcionalmente sustituido tal como se describe en el Sumario.

Se apreciará que están contemplados compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) e (I-iv) con combinaciones de las realizaciones en lo que antecede y subconjuntos de los grupos particulares que se definen, incluyendo realizaciones particulares, más particulares y preferidas.

Por consiguiente, un aspecto se refiere a un grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) e (I-iv) donde Ar² y Ar¹ son fenilo opcionalmente sustituido.

10 Otro aspecto se refiere a un grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido y Ar¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido.

Otro aspecto más se refiere a un grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido y Ar¹ es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

15 Otro aspecto más se refiere a un grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido y Ar¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido.

20 Dentro de cada grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) tal como se describe en los párrafos precedentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m, m', m'', n, p, c, y los sustituyentes opcionales de Ar¹ y Ar², son tal como se describe en el Sumario y la Descripción Detallada.

25 Por lo tanto, de cada grupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) tal como se describe en los párrafos precedentes, los ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde m, m', m'' y n son 0.

Los ejemplos de otro subgrupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde m, m', m'', n, y p son 0

30 Los ejemplos de otro subgrupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde m, m', m'' y n son 0, p es 1 o 2, R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -O(haloalquilo C₁₋₆) y haloalquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, -O(metilo), -O(trifluorometilo) y trifluorometilo.

35 Aún otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde m, m', m'' y n son 0, p es 1 y R³ es -O(alquilo C₁₋₆) (por ejemplo, -O(metilo)).

40 Para cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) que se han descrito en lo que antecede, R⁴, R⁵ y q son tal como se describe en el Sumario y la Descripción Detallada. Por ejemplo, q es 1 o 2. En ciertas realizaciones, q es 1. Por ejemplo, R⁴ y R⁵ son el mismo o diferente, y cada uno se selecciona de manera independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, metilo). En otra realización, R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno. En otra realización, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y el otro es alquilo C₁₋₆ tal como, pero sin limitación, metilo.

45 Los ejemplos no limitantes de compuestos de la fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) e (I-iv) incluyen, pero no se limitan a,

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 50 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-(metilsulfonil)fenil}pirimidin-2-amina;
 3-[[4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il]amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-fenilpirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 55 4-{2-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-
 60 2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 65 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

- N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[4-(1-feniletoksi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
5 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;
2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;
10 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]pirimidin-2-amina;
2-[(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)(etil)amino]etanol;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-
15 pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoksi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoksi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-
amina;
20 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-
amina;
2-[(2-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}metil)(metil)
amino]etanol;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoksi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
25 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoksi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-
diamina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-
30 amina;
2-[(4-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etanol;
1-[(4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil]-amino)-2-
metilpropan-2-ol;
N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxibenceno-1,4-diamina;
35 2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol;
2-[(4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-
metoxifenil](metil)amino]etanol;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-etilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
40 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoksi-4-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoksi-5-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
N-[4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil]-glicina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-
amina;
45 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-
amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoksi-4-(4-tiomorfolin-4-il)piperidin-1-
il]fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoksi-4-piperidin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
50 4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometoksi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{5-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxifenil}-pirimidin-2-
amina;
N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-
amina;
55 N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina;
N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-2-
amina;
2-[(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-
60 metoxibencil)(metil)amino]etanol;
N¹-(4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)-N²,N²-
dimetilglicinamida;
N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)-N²,N²-
dimetilglicinamida;
65 N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

- 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 1-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]bencil}pirrolidin-3-ol;
 N¹-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}-N²,N²-
 5 dimetilglicinamida;
 N¹-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}-N²,N²-
 dimetilglicinamida;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-
 2-amina;
 10 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-b]piridazin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-fenilpirimidin-2-amina;
 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-pirimidin-2-
 amina;
 N¹-(4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-
 diamina-4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-2-
 amina;
 20 4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-
 metoxifenil}pirimidin-2-amina; y
 4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
- 25 o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente solicitud pueden existir como estereoisómeros donde, están presentes centros
 asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes
 alrededor del átomo de carbono quiral. Las expresiones "R" y "S" que se usan en el presente documento son
 30 configuraciones tal como se define en *IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem.*, 1976, 45: 13 - 30.

Se apreciará que pueden estar presentes dos o más centros asimétricos en los presentes compuestos, por lo tanto
 con frecuencia serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas. Se pretende
 35 que los diastereómeros puros, enantiómeros puros, y mezclas de los mismos, estén dentro del alcance de la
 invención.

Se contemplan varios estereoisómeros (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos
 (incluyendo racematos). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden
 40 preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros
 asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por resolución del estereoisómero
 individual usando métodos que son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de resolución son, por
 ejemplo, (i) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de
 diastereómeros mediante recristalización o cromatografía, seguido por liberación del producto ópticamente puro; o
 45 (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diastereómeros en columnas cromatográficas quirales.

En los compuestos de la presente invención pueden existir isómeros geométricos. Por lo tanto varios isómeros
 geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace
 carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo son parte de la
 50 invención. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno están
 designados como de configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo están
 designados como de configuración cis o trans.

Dentro de la presente solicitud se debe entender que los compuestos que se divulgan en el presente documento
 55 pueden existir como tautómeros individuales o mezclas en equilibrio de los mismos donde un protón de un
 compuesto se desplaza de un átomo al otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, ceto-enol,
 fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Aunque las representaciones estructurales o nombres de los compuestos dentro de la presente memoria descriptiva
 60 pueden mostrar solamente una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas, se debe entender que la
 invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y que no debe quedar
 limitada meramente a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica usada dentro de la nomenclatura de los
 compuestos o figuras.

65 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma radiomarcada o marcada con isótopo que contiene
 uno o más átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de

masa encontrado más abundantemente en la Naturaleza. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros radioisótopos de estos y / u otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. En una realización, los compuestos marcados con isótopo contienen radioisótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopo y radiomarcados de la presente invención se pueden preparar usando los métodos generales bien conocidos por los expertos en la materia. Tales compuestos marcados con isótopo y radiomarcados se pueden preparar de manera conveniente efectuando los procedimientos que se divulgan en los ejemplos y esquemas de reacción en lo que antecede mediante la sustitución de un reactivo no marcado por un reactivo marcado con isótopo o radiomarcado fácilmente asequible. Los compuestos marcados con isótopo y radiomarcados de la invención se pueden usar como patrones de referencia para determinar la efectividad de los ligandos o moduladores de IGF-1R en las pruebas de unión. Los compuestos marcados con isótopo y radiomarcados de la invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades o estados que se describen en el presente documento.

15 c. Datos biológicos

El siguiente ejemplo describe la prueba que se puede usar para identificar compuestos que tienen actividad cinasa.

La actividad cinasa de IGF-1R se analizó usando una prueba para cinasa *in vitro* de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTRF). (Mathis, G., *HTRF(R) Technology. J Biomol Screen*, 1999. 4 (6): p. 309 - 314). De manera específica, 10 μl de IGF-1R recombinante, de humano, marcado con GST C-terminal, aminoácidos 954 - 1367 expresados mediante baculovirus en células Sf21 (Cell Singaling Technology) se mezclaron con 10 μl de inhibidor (varias concentraciones, DMSO al 2 % final) y 10 μl de ATP (concentración final 50 μM) en solución de tamponamiento para reacción (HEPES 50 mM, pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 2 mM de MnCl_2 , BSA al 0,1 % y 1 mM de DTT, volumen final 40 μl). La reacción se inició mediante la adición de 10 μl de sustrato de péptido biotilado (Biotina-Ahx-AEEEEYFFLFA, concentración final 0,5 μM), en una placa de 384 pocillos de color negro (Packard). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 60 μl de solución de tamponamiento de detención / revelado para dar 30 mM de EDTA, 1 μg / ml de estreptavidina-APC (Prozyme), 50 ng / ml de mAb anti-fosfotirosina PT66-K criptato de Europio, HEPES 30 mM, pH 7,5, 120 mM de KF, un 0,005 % de Tween-20, un 0,05 % de BSA). La reacción interrumpida se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se leyó en un detector de fluorescencia resuelta en tiempo (Envision, Perkin Elmer) a 615 nm y 665 nm de manera simultánea. La relación entre la señal de 615 nm y 665 nm se usó en el cálculo de la Cl_{50} .

La Tabla 1 muestra la utilidad de los ejemplos representativos de los compuestos que se describen en el presente documento como inhibidores de cinasas de IGF-1R. En la Tabla 1, "A" representa Cl_{50} de menos de 25 nM; "B" representa Cl_{50} de entre 25 nM y 100 nM; "C" representa Cl_{50} de entre 101 nM y 500 nM; "D" representa Cl_{50} de entre 501 nM y 1 μM ; y "E" representa Cl_{50} mayor de 1 μM .

Tabla 1

Nº de Ejemplo	Cl_{50}	Nº de Ejemplo	Cl_{50}	Nº de Ejemplo	Cl_{50}
1	A	30	A	58	E
2	C	31	C	59	B
3	E	32	C	60	B
4	E	33	B	61	A
5	E	34	B	62	B
6	E	35	C	63	B
7	E	36	A	64	C
8	B	37	C	65	B
9	B	38	B	66	B
10	C	39	C	67	C
11	C	40	E	68	D
12	C	41	E	69	A
13	C	42	C	70	B
14	E	43	C	71	A
15	E	44	B	72	A
16	C	45	C	73	C

Nº de Ejemplo	Cl ₅₀	Nº de Ejemplo	Cl ₅₀	Nº de Ejemplo	Cl ₅₀
17	C	46	B	74	A
18	c	47	B	75	A
19	c	48	C	76	A
20	c	49	E	77	E
21	c	50	E	78	E
22	E	51	D	79	E
23	B	52	C	80	B
24	B	53	C	81	B
25	C	54	c	82	E
26	C	55	B	83	B
27	C	56	C	84	A
28	E	57	A	85	B
29	E				

Se encontró que los compuestos analizados mediante la prueba que se ha descrito en lo que antecede tienen actividad inhibidora de IGF-1R.

5 d. Usos de los compuestos

En un aspecto, la presente invención provee métodos para usar uno o más compuestos o composición que se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado que implica mediación, sobre-expresión o desregulación de cinasas de IGF-1R en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos que se describen en el presente documento tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o estados durante los cuales se expresan proteína cinasas tales como miembros de la familia de cinasa de IGF-1 R.

En un grupo de realizaciones, las enfermedades y estados de humanos u otros animales que se pueden tratar con inhibidores de cinasas de IGF-1R, incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que implican la sobre-expresión o no regulación de un miembro de la familia de proteína cinasa tal como pero sin limitarse a cáncer. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, los tipos hematológicos y de tumor sólido tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de célula T, carcinoma de célula basal, carcinoma de conducto biliar, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo a receptor de estrógeno), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia crónica mielocítica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptor de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer de testículo de célula germinal, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormona, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de pulmón de célula no pequeña), linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma de célula B grande difusa, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma de tipo no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga urinaria, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides originados en célula T o en célula B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de célula T periférica, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormona (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de célula renal, retinoblastoma, rabiomasarcoma, sarcoma, carcinoma de glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de célula pequeña, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de célula escamosa, sinovioma, carcinoma de glándula sudorípara, cáncer de testículo (incluyendo cáncer de testículo de célula germinal), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores de testículo, cáncer uterino, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos que se describen en el presente documento puedan ser útiles para tratar

cánceres o neoplasmas pediátricos incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de célula grande anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide / rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor pediátrico de Wilm de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, pre-cánceres de célula B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres de célula T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

La implicación de IGF e IGFR en el cáncer se notifica en *Nature Reviews Cancer* 8, 915 (2008).

El uno o más compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades típicamente implican administrar a un individuo en necesidad de tratamiento terapéutico unas cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos de la fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y de la gravedad de la misma, de la composición que lo comprende, del tiempo de administración, de la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la tasa de depuración y de si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) usada para elaborar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 200 mg / kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individual contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

e. Terapia de combinación

En el presente documento también se proveen métodos para usar uno o más compuestos o composición de la invención en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Se espera que los compuestos que se describen en el presente documento sean útiles cuando se usan con:

agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimetabólicos, antiproliferativos, inhibidores de aurora cinasa, otros inhibidores de promotores de apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), inhibidores de Bcr-Abl cinasa, anticuerpos BiTE (Acoplador de célula T bi-específico), modificadores de respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclo-oxigenasa-2, DVD Ig, inhibidores del receptor homólogo de oncogén viral de leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos de intercalado, inhibidores de cinasa, inhibidores del objetivo mamífero de rapamicina, inhibidores de cinasa regulados por señal extracelular activados por mitógeno de microARN, proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina cinasa de receptor, alcaloides retinoides / deltoides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siARN), inhibidores de topoisomerasa, combinaciones de los mismos y similares.

Un anticuerpo BiTE es un anticuerpo bi-específico que dirige las células T para que se acoplen a las células cancerígenas mediante la unión simultánea a las dos células. La célula T ataca entonces a la célula cancerígena objetivo. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares.

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no deben eliminar la actividad celular, sino más bien impartir estabilidad incrementada y / o potencia celular incrementada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos o una combinación de los mismos. El ARNip puede tener longitudes variables (por ejemplo, 10 - 200 pares de bases) y estructuras variables (horquillas, cadenas sencillas / dobles, protuberancias, muescas / espacios, no apareamiento de bases) y es procesado en la célula para proveer silenciamiento de gen activo. En algunas realizaciones, un ARNip de cadena doble (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos despuntados) o extremos asimétricos (salientes). La saliente de 1 - 2 nucleótidos puede estar presente en la cadena sentido y / o la cadena antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y / o 3' de una cadena dada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. La proteína de unión multivalente preferentemente está diseñada para que tenga los tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente es un anticuerpo que normalmente no está presente en la naturaleza. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión que puede ligar dos o más objetivos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o

- multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficos, es decir, capaz de ligar un antígeno, o multiespecíficos, es decir, capaz de ligar dos o más antígenos. Se hace referencia a las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de la cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de la cadena ligera como DVD Ig. Cada mitad de una DVD Ig comprende un polipéptido de DVD de la cadena pesada, un polipéptido de DVD de la cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión a antígeno por sitio de unión a antígeno.
- Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfan, carbocuaona, carmustina (BCNU), clorambucil, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfan, rofosfamida y similares.
- Los inhibidores de angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina cinasa de receptor específicos de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor de factor de crecimiento 2 de insulina (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de tromboespondina, inhibidores de tirosina cinasa del receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (metrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalan), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido anti-sentido que elige como blanco a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de Bcr-Abl cinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.
- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares. Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna para EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos de IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER / 2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos AS HER2 trifuncionales, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxin, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante de humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen ApoMab (un anticuerpo monoclonal de IgG1 madurado por afinidad completamente humano), anticuerpos que eligen como blanco TRAIL o los receptores de muerte (por ejemplo, agonistas del receptor pro-apoptótico DR4 y DR5), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares. Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares. Los inhibidores de cinasa tipo Polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547.632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos de intercalado aclarubicina, actinomomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafide, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecano), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxicamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecano y similares.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolido, MEGACE (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasteride), rilostane, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alirretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO- 2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmuno-incrementadores. Interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 citotóxico de linfocito), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocito, imiquimod, MDX- 010 (anti-CTLA-4), vacuna para melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS® (Bacilo Calmette- Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab),

ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlos a que tengan actividad anti-tumor e incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares. Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencen-sulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Los compuestos que se describen en el presente documento también se pueden usar como radiosensibilizadores que incrementan la eficacia de radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia con fuente sellada, no sellada, y similares.

De manera adicional, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquecina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna para cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna para virus de papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de toxina de la difteria fusionada a través de un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico de humano) o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposoma T4N5), discodermólido, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente para virus de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna para cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafamib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato),

NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima de ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna para melanoma), ONCOVAX® (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), MAb OVAREX® (anticuerpo monoclonal de murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona provenientes del ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna para investigación de cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor α de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene uno o más de los compuestos y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos y cada uno de los agentes farmacéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, uno o más de los principios activos (incluyendo los compuestos de la presente solicitud y agentes farmacéuticos adicionales) se pueden administrar al paciente juntos, en una composición para dosificación oral individual que tenga una relación fija de cada principio activo, tal como una tableta o cápsula; o cada principio activo se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Las formulaciones de dosificación separadas se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma concurrente) o en tiempos alternados de forma escalonada (por ejemplo, de forma secuencial).

f. Composiciones farmacéuticas

También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos que se describen en el presente documento o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos de interés formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos que se describen en el presente documento, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal o como una pulverización oral o nasal. La expresión "por vía parenteral" tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-esternón, subcutánea e intra-articular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material para encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxico, sólido, semisólido o líquido inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitarse a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero sin limitarse a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitarse a, manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como, pero sin limitarse a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero sin limitarse a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero sin limitarse a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tamponamiento de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero sin limitarse a, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes para liberación, agentes para recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y esencias, también pueden estar presentes en la composición conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución como soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de medios de soporte, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tal como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de agentes tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También podría ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se elaboran mediante la formación de matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglucólido. Dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular que se emplea, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles las

cuales se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

5 Las formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y / o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o mandioca, ácido alginico, algunos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de disolución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

15 También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina con carga blanda y dura usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

20 Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que éstas liberen el o los principios activos solamente, o de manera preferente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los vehículos que se han mencionado en lo que antecede.

30 Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

35 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y para suspensión, edulcorantes, aromatizantes y esencias.

40 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes para suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

45 Las composiciones para administración por vía rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes apropiados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas generalmente se obtienen a partir de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados monolaminares o multilaminares que están dispersos en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda formar liposomas. Las composiciones de la presente invención en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usados por separado o juntos.

60 En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976), p. 33 y siguientes.

65 Las formas de dosificación para administración por vía tópica incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, agentes de tamponamiento o propelentes necesarios que pudieran ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para ojos, polvos y soluciones también están contempladas como dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también está dirigida, en parte, a todas las sales de los compuestos que se describen en el presente documento. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica incrementada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. En casos en los que se pretenda que una sal se administre a un

5 paciente, preferiblemente la sal es farmacéuticamente aceptable y / o fisiológicamente compatible. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales comúnmente usadas para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales típicamente se pueden preparar usando medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con un compuesto de la invención.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del ámbito del criterio médico razonado, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas y son conmensurables con una relación beneficio / riesgo razonable.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 y siguientes). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar una función base libre con un ácido orgánico apropiado. Las sales ácidas de adición representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietsulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con

20 agentes tales como halogenuros de alquilo inferior tales como, pero sin limitarse a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; halogenuros de cadena larga tales como, pero sin limitarse a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; halogenuros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar para formar sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

35 Las sales básicas de adición se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base apropiada tal como, pero sin limitarse a, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero sin limitarse a, las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amoniaco cuaternario y amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales básicas de adición incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

45 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

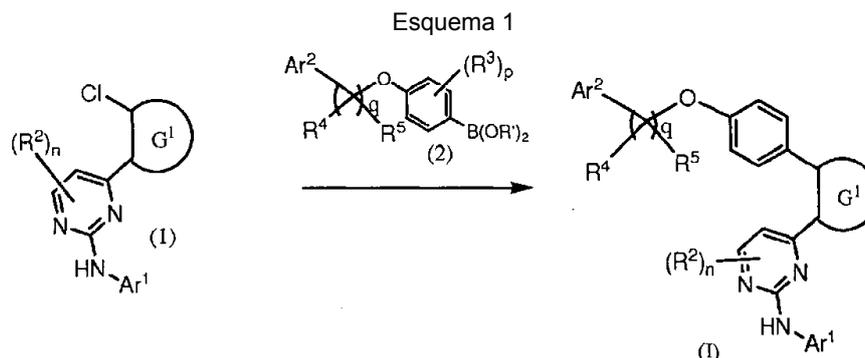
50 g. Síntesis general

La presente invención pretende abarcar compuestos de la invención cuando se preparan usando procedimientos de síntesis o mediante procesos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procesos metabólicos incluye aquellos que ocurren en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que ocurren *in vitro*.

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención en los cuales los grupos G^1 , Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , m' , m'' , n , p y q , tienen significados tal como se expone en la sección de Sumario a menos que se indique de otra manera, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1 - 3.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: DMF para N,N-dimetilformamida, y DMSO para sulfóxido de dimetilo.

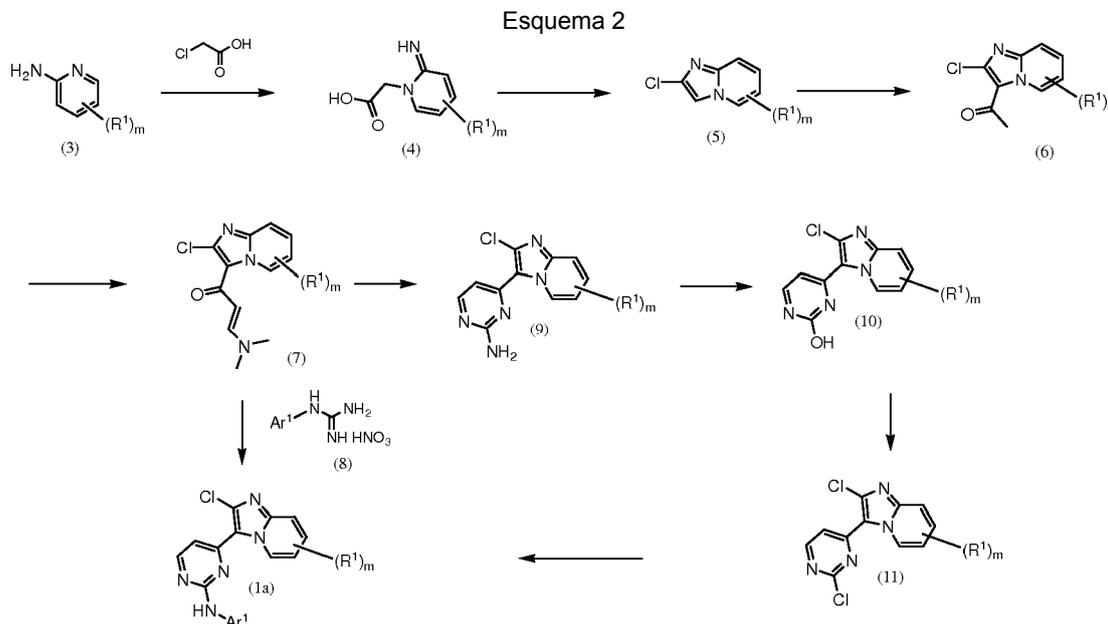
65 Los compuestos de la fórmula (I-i) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1.



5 Los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (1) con un ácido borónico apropiado de la fórmula (2) donde R' es H, o ésteres borónicos apropiados de la fórmula (2) donde R' es alquilo. La reacción se puede efectuar en presencia de una fuente de paladio (0), una base, y un disolvente apropiado. La fuente apropiada de paladio (0) incluye, pero no se limita a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Las bases típicas para su uso en la reacción incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Alcohol inferior tal como metanol, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y mezclas de los mismos son ejemplos de disolvente apropiado. Los procedimientos anteriores para convertir el sustituyente cloro al grupo éter se describen como que tienen lugar al final de la síntesis, sin embargo, un experto en la materia fácilmente apreciará que la conversión puede ocurrir en etapas más tempranas. Las diversas permutaciones de la síntesis que se describe en el presente documento donde la conversión del sustituyente cloro al éter ocurre más temprano en la síntesis están contempladas por la presente invención y quedan abarcadas dentro de su alcance.

15 Los productos intermedios de la fórmula (1) en la cual G¹ es de la fórmula (i) usados en la etapa anterior se pueden preparar como se muestra usando procedimientos generales como los mostrados en el Esquema 2.

20



25 Los compuestos de la fórmula (4) se pueden preparar tratando las aminas (3) con ácido cloroacético y una base, en un disolvente apropiado. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen pero no se limitan a, aminas terciarias tales como trietilamina y di-isopropiletilamina. El agua es un ejemplo de un disolvente apropiado.

30 El tratamiento de (4) con oxiclورو de fósforo a temperatura elevada y en un disolvente apropiado (por ejemplo tolueno) provee los compuestos de la fórmula (5).

Los compuestos de la fórmula (6) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (5) usando un procedimiento de acilación. Típicamente la acilación se efectúa tratando (5) con un agente para acilación, opcionalmente en presencia de un ácido o catalizador de ácido de Lewis y opcionalmente en un disolvente apropiado con calentamiento opcional. Los agentes para acilación típicos pueden ser determinados fácilmente por

los expertos en la materia. Un agente para acilación particular es anhídrido acético. El ácido típico para su uso en esta reacción es ácido sulfúrico.

Los compuestos de la fórmula (7) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (6) con un dialquil-acetal de dimetilformamida de la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OR}^{101})_2$ donde R^{101} es alquilo o cicloalquilo. El dialquil-acetal de dimetilformamida típico para su uso en este método incluye pero no se limitan a dimetilacetal de dimetilformamida y di-terc-butilacetal de dimetilformamida. La reacción se efectúa mezclando los compuestos de la fórmula (6) con el dialquil-acetal de dimetilformamida, opcionalmente con calentamiento. El disolvente típico incluye pero no se limita a N-metil 2-pirrolidinona.

El mezclado de los compuestos de la fórmula (7) con amidinas de la fórmula (8) en un disolvente apropiado, opcionalmente en presencia de una base (en particular cuando la amidina está en una forma salina) y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ - $150\text{ }^\circ\text{C}$, permite obtener compuestos de la fórmula (1). Los disolventes típicos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida y similares. La base típicamente es alcóxido de sodio, carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina.

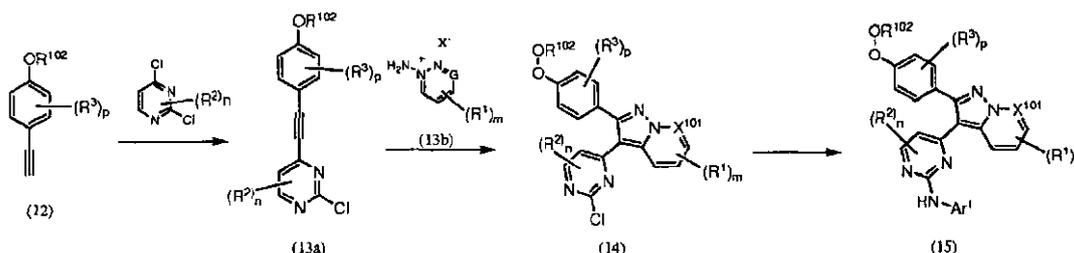
Como alternativa, la conversión de los compuestos de la fórmula (7) en los productos intermedios (1a) se puede efectuar: (a) tratando (7) con clorhidrato de guanidina y una base tal como se ha descrito en el párrafo precedente para obtener los compuestos de la fórmula (9), (b) tratando las aminas (9) con nitrito de sodio en ácido acético y agua para proveer los compuestos de la fórmula (10), (c) tratando (10) con oxocloruro de fósforo a temperatura elevada para proveer los compuestos clorados de la fórmula (11), y (d) tratando los compuestos de la fórmula (11) con aminas apropiadas de la fórmula Ar^1NH_2 en presencia de un ácido tal como pero sin limitarse a HCl, y un disolvente apropiado a temperatura elevada. Los ejemplos de disolvente apropiado incluyen pero no se limitan a alcoholes inferiores tales como 2-propanol.

Como alternativa, (11) se puede convertir en (1a) en presencia de una base apropiada a temperatura elevada. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen pero no se limitan a aminas terciarias tales como di-etilisopropilamina.

La conversión de (11) en (1a) también se puede lograr usando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizada con metal conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, usando un catalizador de paladio y un ligando apropiado (por ejemplo acetato de paladio (II) y Xantphos) para facilitar la reacción.

Los compuestos de la fórmula general (I) en la cual G^1 es de la fórmula (ii) o (iii) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



Los alquinos de la fórmula (12) donde R^{102} es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q\text{Ar}^2$ se pueden tratar con 2,4-dicloropirimidina usando condiciones de reacción de coplacación conocidas por el experto en la materia, para proveer los compuestos de la fórmula (13a). Típicamente, la reacción se puede efectuar en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)), un co-catalizador de Cu (I) tal como pero sin limitarse a yoduro de cobre (I), y una base tal como pero sin limitarse a trimetilamina, a temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente $45\text{ }^\circ\text{C}$ hasta aproximadamente $150\text{ }^\circ\text{C}$), en un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, DMF, tolueno, y similares).

El tratamiento de (13a) con (13b) en la cual X es yoduro o bromuro en un disolvente apropiado tal como pero sin limitarse a DMSO y en presencia de una base apropiada, provee los compuestos de la fórmula (14) donde R^{102} es como se definió anteriormente y X^{101} es C o N. Las bases apropiadas incluyen pero no se limitan a hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula (14) con aminas apropiadas de la fórmula Ar^1NH_2 en presencia de un ácido tal como pero sin limitarse a HCl, y un disolvente apropiado a temperatura elevada da compuestos de la

fórmula (15). La reacción también se puede facilitar mediante irradiación de microondas. Los disolventes típicos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida y similares. Otras condiciones, por ejemplo, las condiciones que se describen en el Esquema 2, para la conversión de (14) en (15) también son conocidas por los expertos en la materia.

5 Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos como se ilustran en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos de síntesis y ejemplos específicos quedan incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

10 Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar en función de los reactivos particulares usados y de los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique de otra manera, el experto en la materia puede elegir fácilmente los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen en la sección de Ejemplos. Las reacciones se pueden elaborar de la manera convencional, por ejemplo mediante eliminación del disolvente a partir del residuo y purificación posterior de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, pero sin limitarse a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa de otra manera, los materiales de partida y los reactivos se pueden conseguir comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la materia a partir de materiales comercialmente disponibles usando los métodos que se describen en la literatura química.

25 Las experimentaciones de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta de síntesis, la protección de cualquier grupo funcional químico que pudiera no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto apropiado en la secuencia de reacción del método están incluidas en el alcance de la invención. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger y desproteger sustituyentes diferentes usando tales grupos protectores apropiados son bien conocidos por los expertos en la materia; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), el cual se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede lograr usando métodos análogos a aquellos que se han descrito en los esquemas de síntesis que se han descrito en lo que antecede en el presente documento y en ejemplos específicos.

35 Si los materiales de partida no se pueden conseguir comercialmente, esto se pueden preparar usando procedimientos que se seleccionan a partir de las técnicas de química orgánica normales, técnicas que sean análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, o técnicas que sean análogas a los esquemas de reacción que se han descrito en lo que antecede o a los procedimientos que se describen en la sección de ejemplos de síntesis.

40 Cuando se requiera una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta se puede obtener efectuando uno de los procedimientos que se describen en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (que se prepara, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción apropiada), o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o productos intermedios usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

45 De manera similar, cuando se requiera un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener efectuando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como un material de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o productos intermedios usando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

50 Los siguientes ejemplos se pueden usar para fines ilustrativos y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención.

55 h. Ejemplos

EJEMPLO 1

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[3-[2-(dimetilamino)etil]fenil]pirimidin-2-amina

60 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 541,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,69 (s, 1 H) 9,57 (d, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,59 (m, 3 H) 7,48 (m, 3 H) 7,42 (t, 2 H) 7,35 (t, 1 H) 7,20 (t, 1 H) 7,11 (m, 2 H) 7,05 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,45 (m, 2 H) 2,16 (s, 6 H).

65 EJEMPLO 2

4-2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 2A

5 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2- metoxi-4-morfolinoanilina. EM (ESI(+)) m / e 437,0 (M + H)⁺.

10 EJEMPLO 2B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

15 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 2A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 585,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,53 (s. d. a., 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 7,38 (m, 5 H), 7,16 (m, 3 H), 6,72 (d, 1 H), 6,54 (dd, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 (m, 4 H), 3,15 (m, 4 H).

20 EJEMPLO 3

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 3A

25

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-metoxianilina. EM (ESI(+)) m / e 351,0 (M + H)⁺.

30

EJEMPLO 3B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

35 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 3A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 500,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,44 (d, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,48 - 7,35 (m, 6 H), 7,12 (m, 4 H), 6,98 (m, 2 H), 6,59 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H).

40

EJEMPLO 4

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

45 EJEMPLO 4A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-metilsulfonilanilina. EM (ESI(+)) m / e 399,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 4B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

55

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 4A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 548,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 9,61 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,59 - 7,32 (m, 8 H), 7,19 (m, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,18 (s, 3 H).

60

EJEMPLO 5

3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida

65

EJEMPLO 5A

3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida. EM (ESI(+)) m / e 429,0 (M + H)⁺.

5 EJEMPLO 5B

3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida

10 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 5A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 577,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,14 (s, 1 H), 9,57 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,63 - 7,30 (m, 10 H), 7,13 (m, 3 H), 6,71 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,61 (s, 6 H).

15 EJEMPLO 6

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

20 EJEMPLO 6A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

25 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 4-metilsulfonilaniilina. EM (ESI(+)) m / e 399,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 6B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

30 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 6A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 548,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 9,60 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,85 - 7,81 (m, 3 H), 7,69 - 7,59 (m, 3 H), 7,51 - 7,35 (m, 5 H), 7,27 (m, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,80 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H).

35 EJEMPLO 7

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-fenilpirimidin-2-amina

40 EJEMPLO 7A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenilpirimidin-2-amina

45 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J sustituyendo el EJEMPLO 12I por anilina. EM (ESI(+)) m / e 321,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 7B

50 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-fenilpirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 7A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 470,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,75 (s, 1 H) 9,57 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 7,75 (m, 3 H) 7,59 (d, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,42 (t, 2 H) 7,35 (t, 1 H) 7,30 (t, 2 H) 7,12 (d, 2 H) 7,06 (t, 1 H) 6,99 (t, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 5,16 (s, 2 H).

EJEMPLO 8

60 4-{2-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-2-fluorofenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 559,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 2,83 (d, 6 H) 2,94 (m, 2 H) 3,30 (m, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,51 (d, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,30 (t, 1 H) 7,37 - 7,64 (m, 8 H) 7,70 (m, 1 H) 7,78 (m, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 9,34 (s a, 1 H) 9,77 (m, 2 H).

65

EJEMPLO 9

4-{2-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

- 5 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-fluorofenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 559,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 2,82 (d, 6 H) 2,92 (m, 2 H) 3,28 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,70 (d, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,28 (t, 1 H) 7,33 - 7,56 (m, 9 H) 7,62 (m, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,36 (s a, 1 H) 9,51 (d, 1 H) 9,81 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 10

4-{2-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

- 15 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-2-metilfenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 555,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,84 (d, 6 H) 2,96 (m, 2 H) 3,30 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,28 (d, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 7,00 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,23 - 7,52 (m, 8 H) 7,60 - 7,72 (m, 3 H) 7,85 (m, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 9,43 (s a, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,06 (d, 1 H).

20

EJEMPLO 11

4-{2-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

- 25 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-clorofenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 575,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 2,82 (d, 6 H) 2,92 (m, 2 H) 3,28 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,71 (d, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,28 (t, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 4 H) 7,50 - 7,63 (m, 5 H) 7,75 (m, 3 H) 8,41 (d, 1 H) 9,35 (s a, 1 H) 9,51 (d, 1 H) 9,81 (s, 1 H).

30

EJEMPLO 12

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

35 EJEMPLO 12A

Ácido 2-(2-iminopiridin-1-(2H)-il)acético

- 40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, ácido 2-cloroacético (10 g, 106 mmol) en agua (16,3 ml) se trató con trietilamina (16,67 ml, 120 mmol) gota a gota a lo largo de 6 minutos. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, 2-aminopiridina (11,76 g, 125 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (1 ml). La suspensión resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y se filtró. El sólido recogido se lavó con ~30 ml cold etanol y se secó a vacío a peso constante para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 152,9 (M + H)⁺.

45

EJEMPLO 12B

2-cloroimidazo[1,2-a]piridina

- 50 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó el EJEMPLO 12A (15,19 g, 100 mmol) y tolueno (64 ml). La mezcla se calentó a 112 °C y POCl₃ (27,9 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se volvió muy espesa con las porciones iniciales añadidas. Tras la adición completa, la suspensión se agitó a 112 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió lentamente a 320 ml de agua fría (~5 °C) con agitación durante 15 minutos. Después de agitar vigorosamente durante 30 minutos, las capas se separaron en un embudo de decantación. La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó a pH 7 con NaOH acuoso al 10 % (~400 ml) con agitación. La suspensión resultante se filtró, y el sólido recogido se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se secó sobre MgSO₄. El filtrado acuoso se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Las dos soluciones de CH₂Cl₂ se secaron sobre MgSO₄ se filtraron, se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 153,0 (M + H)⁺

60

EJEMPLO 12C

- 65 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó el EJEMPLO 12B (12,2 g, 80 mmol), anhídrido acético (320 ml), y ácido sulfúrico (0,852 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 400 ml cold agua, y se extrajo con 2 x 400 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con 350 ml NaOH 1 N y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 194,9 (M + H)⁺

EJEMPLO 12D

5

(E)-1-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución del EJEMPLO 12C (4,25 g, 21,84 mmol), 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (28,8 ml, 120 mmol), y N-metil-2-pirrolidinona (15 ml) se calentó a 85 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a alto vacío sobre un evaporador rotatorio a 60 °C. El sólido residual se trituró con 5 ml de éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 249,8 (M + H)⁺.

EJEMPLO 12E

15 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó el EJEMPLO 12D (11,3 g, 45,3 mmol), carbonato de guanidina (12,2 g, 67,9 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (140 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 92 °C durante 72 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 750 ml de agua. La suspensión resultante se agitó 20 45 minutos y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secó al aire sobre el filtro a vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 246,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 12F

25 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó el EJEMPLO 12E (9,95 g, 40,5 mmol) y ácido acético (167 ml). La suspensión se calentó a 85 °C hasta que se formó una solución homogénea. La reacción se dejó enfriar a 65 °C y una solución de nitrito de sodio (8,38 g, 122 mmol) en agua (26 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 10 min. Tras la adición completa, la solución se agitó a 65 °C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 0 °C. La reacción se interrumpió a pH 6 - 7 con NaOH 3 N (~910 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con 3 x 400 ml de agua y 2 x 130 ml de éter dietílico. El sólido se secó en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 246,8 (M + H)⁺.

35

EJEMPLO 12G

2-cloro-3-(2-cloropirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

40 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó el EJEMPLO 12F (9,1 g, 36,9 mmol) y POCl_3 (86 ml, 922 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se añadió lentamente a 500 ml de agua con agitación vigorosa en un baño de hielo mediante un embudo de adición a una tasa tal que la temperatura interna no superó 20 °C. Tras la adición completa, la suspensión se agitó durante 30 minutos y a continuación se basificó a pH 10 con NaOH acuoso al 15 % (~1280 ml) añadido de una forma gota a gota rápida a una tasa tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C. Tras la basificación, la suspensión se agitó 30 minutos y se filtró. El sólido recogido se lavó con 4 x 400 ml de agua, y se secó en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 264,8 (M + H)⁺

45

EJEMPLO 12H

50

N,N-dimetil-2-(3-nitrofenil)etanamina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó 1-(2-bromoetil)-3-nitrobenceno (10 g, 43,5 mmol) y acetonitrilo (36 ml). La suspensión se trató con trietilamina (18,1 ml, 130 mmol) y dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 65,2 ml, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró. El sólido residual se repartió entre acetato de etilo (130 ml) y 60 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 80 g usando un sistema AnaLogix IntelliFlash 280 eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 % a un 7 % en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 195,1 (M + H)⁺.

55

60

EJEMPLO 12I

3 - (2- (dimetilamino)etil) anilina

65

En una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, el EJEMPLO 12H (5,02 g, 25,8 mmol) en metanol (70 ml) se trató con Pd al 5 %-C (en húmedo, 1,40 g, 25,8 mmol) y la suspensión se agitó bajo 30 psi (206,8 kPa) de hidrógeno durante 1,3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 165,1 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 12J

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

10 Un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 12G (0,67 g, 2,53 mmol), el EJEMPLO 12I (0,46 g, 2,80 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,69 ml, 2,77 mmol) y 2-propanol (13 ml). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó sobre un bloque térmico a 120 °C durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se disolvió en 50 ml de metanol al 15 % / CH₂Cl₂ y se lavó con 15 ml de carbonato de sodio acuoso saturado y 15 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 20 g eluyendo con metanol en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 393,0 (M + H)⁺.

15

EJEMPLO 12K

20

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

25 Un vial de reacción de microondas de Biotage de 2 ml se cargó con el EJEMPLO 12J (0,04 g, 0,102 mmol), ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico (0,031 g, 0,120 mmol), fluoruro de cesio (0,046 g, 0,305 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,85 ml) y metanol (0,4 ml). La mezcla se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,9 mg, 0,005 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 155 °C durante 35 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de agua, y se extrajo con 20 ml de metanol al 10 % / CH₂Cl₂. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex C18 (3 x 15 cm, 10 µm de tamaño de partícula) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,15 % para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. EM (ESI(+)) m / e 571,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 2,82 (d, 6 H) 2,93 (m, 2 H) 3,29 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 5,15 (s, 2 H) 6,73 (d, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,17 (m, 3 H) 7,28 (m, 2 H) 7,37 - 7,50 (m, 5 H) 7,59 (m, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 7,79 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,37 (s, 1 H) 9,60 (d, 1 H) 9,80 (s, 1 H).

30

35

EJEMPLO 13

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenilo}pirimidin-2-amina

40

EJEMPLO 13A

1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

45 En un tubo de microondas de 5 ml se cargó 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (.1 g, 0,584 mmol), 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (0,321 g, 1,753 mmol), trietilamina (0,244 ml, 1,753 mmol) y acetonitrilo (1,948 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage a 130 °C durante 40 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de CH₂Cl₂ al 100 % a 1 : 1 de CH₂Cl₂ / metanol para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m / e 335 (M + H)⁺.

50

EJEMPLO 13B

2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina

55 EJEMPLO 13A (1,16 g, 3,47 mmol) y metanol (20 ml) se añadieron a Pd al 5 %-C, en húmedo (0,232 g, 2,180 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitó durante 2 horas bajo H₂ a 30 psi (413,7 kPa) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m / e 305 (M + H)⁺.

60

EJEMPLO 13C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

65 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 13B. EM (ESI) m / e 533 (M + H)⁺.

EJEMPLO 13D

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-pirimidin-2-amina

5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 13C y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI) m / e 681 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,41 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,32 - 7,45 (m, 5 H), 7,10 (d, 2 H), 6,93 (m, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 10 5,16 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,74 (d, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 2,31 (m, 5 H), 2,14 (s, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 1,52 (m, 2 H).

EJEMPLO 14

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

15 EJEMPLO 14A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

20 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 5-metil-1H-pirazol-3-amina. EM (ESI(+)) m / e 325,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 14B

25 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 14A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 474,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,20 (s. d. a., 1 H), 9,98 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,53 - 7,32 (m, 5 H), 7,24 (m, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 6,60 (d, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H).

EJEMPLO 15

35 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 15A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

40 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina. EM (ESI(+)) m / e 351,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 15B

45 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 15A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 500,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,04 (s. d. a., 1 H), 9,90 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,51 - 7,35 (m, 5 H), 7,20 - 7,13 (m, 3 H), 6,58 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 1,89 (m, 1 H), 0,92 (m, 2 H), 0,68 (m, 2 H).

EJEMPLO 16

55 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(2-metoxibenciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 571,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,69 (s, 1 H) 9,57 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,59 (d, 3 H) 7,46 (m, 2 H) 7,36 (t, 1 H) 7,20 (t, 1 H) 7,07 (m, 4 H) 6,99 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 2,66 (m, 2 H) 2,44 (m, 2 H) 2,15 (s, 6 H).

EJEMPLO 17

65 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(4-metoxibenciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 571,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ ppm 9,68 (s, 1 H) 9,57 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,58 (d, 3 H) 7,47 (m, 1 H) 7,42 (d, 2 H) 7,20 (t, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 7,05 (t, 1 H) 6,97 (d, 2 H) 6,85 (d, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,67 (m, 2 H) 2,47 (m, 2 H) 2,18 (s, 6 H).

EJEMPLO 18

N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(2-fluorobenciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 559,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ ppm 9,68 (s, 1 H) 9,56 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,60 (m, 5 H) 7,46 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 7,20 (t, 1 H) 7,13 (d, 2 H) 7,05 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,63 (d, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,14 (s, 6 H).

EJEMPLO 19

N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(3-fluorobenciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 559,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ ppm 9,68 (s, 1 H) 9,56 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,59 (t, 3 H) 7,47 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,19 (m, 2 H) 7,11 (d, 2 H) 7,05 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,14 (s, 6 H).

EJEMPLO 20

N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(4-fluorobenciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 559,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ ppm 9,68 (s, 1 H) 9,56 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,59 (m, 3 H) 7,54 (dd, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 7,24 (t, 2 H) 7,20 (t, 1 H) 7,11 (d, 2 H) 7,05 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 2,65 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,14 (s, 6 H).

EJEMPLO 21

N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[4-(1-feniletoksi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 21A

4-(3-(2-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenilamino)pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-hidroxifenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 451,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 21B

N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[4-(1-feniletoksi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

Un recipiente de reacción de 10 ml se cargó con el EJEMPLO 21A (31 mg, 0,069 mmol), DL-sec-fenetilalcohol (10,93 mg, 0,089 mmol), trifenilfosfina (57,3 mg, 0,103 mmol) (ligada a polímero), y tetrahidrofurano anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,017 ml, 0,089 mmol) y el recipiente se selló. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A la reacción se añadieron trifenilfosfina adicional (31 mg, 0,069 mmol), DL-sec-fenetilalcohol (10,93 mg, 0,089 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (0,017 ml, 0,089 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas más. La reacción se filtró a través de un embudo frito y se lavó con cloroformo, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre un sistema de HPLC Shimadzu SIL-10 usando una columna de 10 micras Phenomenex Gemini (150 x 30 mm, tamaño de poro de 110 Angstroms), eluyendo con un gradiente de CH₃CN de un 40 % a un 90 % / agua con NH₄OH al 0,1 %. EM (ESI(+)) m / e 555,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H) 9,53 (d, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,45 (m, 3 H) 7,36 (t, 2 H) 7,27 (t, 1 H) 7,19 (t, 1 H) 7,03 (t, 1 H) 6,99 (d, 2 H) 6,84 (d, 1 H) 6,56 (d, 1 H) 5,58 (c, 1 H) 2,65 (m, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 2,14 (s, 6 H) 1,58 (d, 3 H).

EJEMPLO 22

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 22A

5 N-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 4-cloro-2-metoxianilina. EM (ESI) m / e 386 (M + H)⁺.

10 EJEMPLO 22B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

15 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 22A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI) m / e 534 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,54 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,84 (m, 2 H), 7,74 (m, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 6,49 (dd, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H).

20 EJEMPLO 23

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

25 EJEMPLO 23A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)pirimidin-2-amina

30 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina. EM (ESI) m / e 419,6 (M + H)⁺.

EJEMPLO 23B

35 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 23A. EM (ESI(+)) m / e 597,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 9,56 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,83 - 6,95 (m, 15 H), 6,67 (d 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,70 (s, 4 H), 2,45 - 2,64 (m, 4 H), 1,70 (s, 4 H).

40 EJEMPLO 24

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

45 EJEMPLO 24A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)pirimidin-2-amina

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina. EM (ESI) m / e 419,6 (M + H)⁺.

EJEMPLO 24B

55 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 24A. EM (ESI(+)) m / e 597,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,56 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,86 - 6,99 (m, 14 H), 6,85 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,89 - 2,57 (m, 4 H), 2,50 (s, 4 H), 1,67 (s, 4 H).

60 EJEMPLO 25

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

65 EJEMPLO 25A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-morfolinofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-morfolinoanilina. EM (ESI(+)) m / e 407,0 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 25B

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

10 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 25A. EM (ESI(+)) m / e 585,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,60 (s, 1 H) 9,53 (d, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 7 H) 7,27 (d, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,05 (td, 1 H) 6,68 (d, 1 H) 6,59 (dd, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 4 H) 3,01 - 3,07 (m, 4 H).

15 EJEMPLO 26

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 26A

20

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

25 Un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 12G (0,1 g, 0,377 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (0,039 g, 0,404 mmol), 2-propanol (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,094 ml, 0,377 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó sobre un bloque térmico a 120 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con 2-propanol (1,5 ml) y se secó. El sólido se suspendió en 80 ml de metanol al 20 % / CHCl₃, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 5 g eluyendo con un gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 325,9 (M + H)⁺.

30

EJEMPLO 26B

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

35

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 26A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 474,1 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,64 (m, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 3 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 (m, 3 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,93 (m, 1 H) 8,03 (m, 1 H) 8,36 (d, 1 H) 9,77 (s a, 1 H).

40

EJEMPLO 27

2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol

45

EJEMPLO 27A

2-(4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)etanol

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 26A, sustituyendo la 1-metil-1H-pirazol-4-amina por clorhidrato de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol (WO2007/099326). EM (ESI(+)) m / e 355,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 27B

55 2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 27A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 504,1 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,88 (t, 2 H) 4,18 (t, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,64 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,32 - 7,49 (m, 5 H) 7,53 (m, 1 H) 7,62 (m, 3 H) 7,95 (m, 2 H) 8,05 (m, 1 H) 8,36 (d, 1 H) 9,75 (s a, 1 H).

60

EJEMPLO 28

65 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 28A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J sustituyendo el EJEMPLO 12I por 4-fluoroanilina. EM (ESI(+)) m / e 340,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 28B

- 10 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 28A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 488,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,77 (s, 1 H) 9,52 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,74 (m, 3 H) 7,58 (d, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,42 (t, 2 H) 7,35 (m, 1 H) 7,13 (m, 4 H) 7,06 (t, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 5,16 (s, 2 H).

EJEMPLO 29

- 20 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 29A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

- 25 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2,4-difluoroanilina. EM (ESI(+)) m / e 357,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 29B

- 30 4-2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 29A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 506 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,46 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 7,69 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,48 (d, 2 H) 7,46 (m, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 7,11 (m, 3 H) 6,99 (t, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 5,17 (s, 2 H).

EJEMPLO 30

- 40 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 30A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)fenil)pirimidin-2-amina

- 45 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 3-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)anilina. EM (ESI(+)) m / e 435,4 (M + H)⁺.

EJEMPLO 30B

- 50 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 30A. EM (ESI(+)) m / e 613,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,56 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,60 - 6,99 (m, 13 H), 6,70 (d, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,01 (t, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,76 (t, 2 H), 2,50 (s, 4 H). 1,84 - 1,50 (m, 4 H).

EJEMPLO 31

- 60 2-[[3-[[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]fenil](etil)amino]etanol

EJEMPLO 31A

2-((3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)(etil)amino)etanol

65

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-((3-aminofenil)(etil)amino) etanol. EM (ESI(+)) m / e 409,6 (M + H)⁺.

EJEMPLO 31B

5

2-[[3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]fenil}(etil)amino]etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 31A. EM (ESI(+)) m / e 587,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 - 7,31 (m, 8 H), 7,26 (d, 1 H), 7,21 - 7,07 (m, 2 H), 6,99 (t, 1 H), 6,66 (d, 2 H), 6,55 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,64 (t, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,54 (c, 2 H), 3,44 - 3,29 (m, 4 H), 1,07 (t, 3 H).

EJEMPLO 32

15 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 32A

20 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-dioxidotiomorfolinofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 4-dioxidotiomorfolinoanilina. EM (ESI(+)) m / e 454,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 32B

25

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 32A. EM (ESI(+)) m / e 633,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,54 (s, 2 H) 8,31 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,60 (d, 2 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,26 (d, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 3 H) 6,63 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,66 - 3,73 (m, 4 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H).

EJEMPLO 33

35 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]-pirimidin-2-amina

EJEMPLO 33A

40 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Un matraz de 100 ml se cargó con 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (5,13 g, 30 mmol), N,N-dimetilpiperidin-4-amina (4,23 g, 33,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 ml). A la mezcla se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (10,45 ml, 60,0 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se repartió entre salmuera (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) y el pH se ajustó a ca. 12 - 14 con hidróxido de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y adsorber directamente sobre gel de sílice (aprox. 25 g). Esto se separó en dos porciones cada una de las cuales se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente por etapas de amoniaco metanólico 7 N al 2,5, 4,5, 6 % en cloruro de metileno. Las fracciones de producto combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 280,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 33B

55 1-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Un matraz de 500 ml que contiene el EJEMPLO 33A (8,38 g, 30,00 mmol) se cargó con etanol (160 ml). A la solución resultante se añadió hierro (8,80 g, 158 mmol) seguido de una solución de cloruro de amonio (1,605 g, 30,0 mmol) en agua (40,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 1,5 horas la reacción se filtró hot a través de un filtro de membrana y se lavó con metanol caliente / acetato de etilo (200 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron y el residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y metanol al 5 % en cloruro de metileno (100 ml). La mezcla se basificó a pH 12 - 14, se diluyó con salmuera (aproximadamente 100 ml) y después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en cloruro de metileno hasta que el producto se retiró de la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 250,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 33C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 33B. EM (ESI(+)) m / e 478,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 33D

- 10 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-pirimidin-2-amina

- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 33C. EM (ESI(+)) m / e 656,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,41 (d, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,21 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 7 H) 7,23 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 6,93 (t, 1 H) 6,68 (d, 1 H) 6,48 - 6,55 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 5 H) 2,72 - 2,64 (m, 2 H) 2,16 - 2,22 (m, 7 H) 1,85 (d, 2 H) 1,58 - 1,42 (m, 2 H).

EJEMPLO 34

- 20 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 34A

- 25 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina. EM (ESI(+)) m / e 429,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 34B

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

- 35 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 34A. EM (ESI(+)) m / e 608,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,50 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,50 - 7,33 (m, 6 H), 7,25 (m, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H).

EJEMPLO 35

- 40 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 34A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 578,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,49 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,51 - 7,33 (m, 6 H), 7,11 (d, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H).

EJEMPLO 36

- 50 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 36A

- 55 N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina

- Un matraz de 100 ml se cargó con 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,122 ml, 20 mmol), dimetilsulfóxido (30 ml), N,N-dimetilpiperidin-4-amina (2,82 g, 22,00 mmol) y trietilamina (5,58 ml, 40,0 mmol). La solución resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se vertió en agua fría con agitación (1000 ml) y el sólido recogido por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 249,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 36B

- 65 N,N-dimetil-1-(4-aminofenil)piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 33B, sustituyendo el EJEMPLO 33A por el EJEMPLO 36A. EM (DCI(+)) m / e 220,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 36C

5

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 36B. EM (ESI(+)) m / e 448,0 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 36D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2-amina

15 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 36C. EM (ESI(+)) m / e 626,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,53 (d, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,32 - 7,56 (m, 8 H) 7,26 (d, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,02 (t, 1 H) 6,90 (d, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,62 (d, 2 H) 2,66 - 2,56 (m, 2 H) 2,11 - 2,22 (m, 7 H) 1,83 (d, 2 H) 1,57 - 1,41 (m, 2 H).

20

EJEMPLO 37

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 37A

30 4-nitro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol clorhidrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina (752 mg, 4,42 mmol), carbonato de potasio (0,534 ml, 8,84 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4,42 mmol) se combinaron en acetona (20 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 210,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 37B

35 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-amina, sal doble del ácido clorhídrico

40 EJEMPLO 37A (1,6 g, 7,61 mmol) se disolvió en metanol (76 ml) y el matraz se equipó con un aparato de llave de paso de hidrogenación. El matraz se purgó con N₂ y Pd al 10 % / C (100 mg, 7,61 mmol) se añadió. El matraz se purgó de nuevo con N₂, a continuación se lavó abundantemente con H₂ y se dejó durante una noche en agitación bajo atmósfera de H₂ (globo). A continuación de la purga con N₂, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas), aclarando con metanol. El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite viscoso. Este material se disolvió en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano. La mezcla se concentró a sequedad y se secó en un horno de vacío, para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 181,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 37C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 37B. EM (ESI(+)) m / e 409,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 37D

55 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

60 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 37C. EM (ESI(+)) m / e 587,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,77 - 9,09 (a, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 7 H) 7,26 (d, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,14 (t, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,78 (t, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 4 H) 1,62 (s, 4 H).

EJEMPLO 38

2-[(2-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]fenil}etil)(metil amino)etanol

EJEMPLO 38A

65

4-metilbencenosulfonato de 3-nitrofenetilo

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 2-(3-nitrofenil)etanol (1,0235 g, 6,12 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,075 g, 0,612 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,401 g, 7,35 mmol) en CH₂Cl₂ (61,2 ml).
 5 Trietilamina (1,707 ml, 12,25 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 25 g Argonaut Flashmaster Solo (hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % : hexanos a lo largo de 25 minutos, a continuación a acetato de etilo al 100 % a lo largo de 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 338,9 (M + NH₄)⁺.

EJEMPLO 38B

2-(metil(3-nitrofenetil)amino)etanol

15 Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el EJEMPLO 38A (0,500 g, 1,556 mmol), trietilamina (0,651 ml, 4,67 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,351 g, 4,67 mmol) en acetonitrilo (1,6 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 10 g Argonaut Flashmaster Solo (CH₂Cl₂ al 100 %
 20 durante 5 minutos, a continuación a metanol al 10 % : CH₂Cl₂ durante 20 minutos, a continuación se mantuvo en metanol al 10 % : CH₂Cl₂ durante 5 minutos) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 224,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 38C

2-((4-aminofenetil)(metil)amino)etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 33B, sustituyendo el EJEMPLO 33A por el EJEMPLO 38B. EM (DCI(+)) m / e 195,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 38D

2-((4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenetil)(metil)amino)etanol

35 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 38D. EM (ESI(+)) m / e 423,6 (M + H)⁺.

EJEMPLO 38E

2-[(2-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]fenil}etil)(metil) amino]etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 38D. EM (ESI(+)) m / e 601,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 9,57 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,68 - 7,54 (m, 2 H), 7,53 - 6,97 (m, 11 H), 6,85 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,46 (c, 2 H), 2,75 - 2,53 (m, 4 H), 2,45 (t, 2 H), 2,22 (s, 3 H).

EJEMPLO 39

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 2A. EM (ESI(+)) m / e 615,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,42 (d. d. a., 1 H) 8,42 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,67 (m, 2 H), 7,51 - 7,34 (m, 7 H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,52 (dd, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 3,14 (m, 4 H).

EJEMPLO 40

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 40A

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina. EM (ESI(+)) m / e 419,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 40B

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 40A. EM (ESI(+)) m / e 598,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,48 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,50 - 7,25 (m, 8 H), 7,14 (m, 2 H), 6,99 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H).

10 EJEMPLO 41

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

- 15 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 40A y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 568,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,47 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,44 (m, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,52 - 7,35 (m, 6 H), 7,29 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 6,99 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H).

20 EJEMPLO 42

N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

25 EJEMPLO 42A

N¹-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 30 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-metoxi-4-(dimetilamino)anilina. EM (ESI(+)) m / e 395,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 42B

- 35 N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 40 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 42A. EM (ESI(+)) m / e 573,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,41 (d, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,19 (d, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 7 H) 7,23 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 6,90 (t, 1 H) 6,50 (d, 1 H) 6,46 (d, 1 H) 6,32 (dd, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 2,93 (s, 6 H).

EJEMPLO 43

- 45 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 43A

N,N-dimetil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanamina

- 50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 37A, sustituyendo el clorhidrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina por clorhidrato de 2-cloroetildimetilamina. EM (ESI(+)) m / e 184,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 43B

- 55 1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó como la sal de diclorhidrato tal como se describe en el EJEMPLO 37B, sustituyendo el EJEMPLO 37A por el EJEMPLO 43A. EM (ESI(+)) m / e 155,1 (M + H)⁺.

60 EJEMPLO 43C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

- 65 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 43B. EM (ESI(+)) m / e 383,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 43D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 43C. EM ESI(+) m / e 561,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,78 - 9,09 (a, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 7 H) 7,27 (d, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,06 (t, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,12 (t, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,61 (t, 2 H) 2,14 (s, 6 H).

10 EJEMPLO 44

2-(4-{4-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etanol

EJEMPLO 44A

15

2-(4-(4-(2-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil}piperazin-1-il)etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanol. EM (ESI(+)) m / e 450,1 (M + H)⁺.

20

EJEMPLO 44B

2-(4-{4-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etanol

- 25 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 44A. EM (ESI(+)) m / e 628,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,53 (d, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,31 - 7,57 (m, 8 H) 7,26 (d, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,03 (t, 1 H) 6,90 (d, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,41 (t, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,54 (c, 2 H) 3,04 - 3,11 (m, 4 H) 2,53 - 2,59 (m, 4 H) 2,44 (t, 2 H).

30

EJEMPLO 45

1-({4-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}amino)-2-metilpropan-2-ol

35

EJEMPLO 45A

1-(3-metoxi-4-nitrofenilamino)-2-metilpropan-2-ol

- 40 Un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación se cargó con 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (0,5 g, 2,92 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,313 g, 3,51 mmol), *N*-metil-2-pirrolidinona (7,3 ml) y base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina) (0,76 g, 5,84 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó sobre un bloque térmico a 80 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 10 g eluyendo con metanol al 1 % / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 1,16 (s, 6 H) 3,10 (d, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,58 (s, 1 H) 6,35 (m, 2 H) 6,96 (m, 1 H) 7,83 (d, 1 H).

50 EJEMPLO 45B

1-(4-amino-3-metoxifenilamino)-2-metilpropan-2-ol

- 55 EJEMPLO 45A (0,9 g, 2,81 mmol) en metanol (28 ml) se añadió a Pd al 5 % / C (en húmedo, 0,180 g) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, y la mezcla se agitó bajo 30 psi (206,8 kPa) de hidrógeno a 50 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y el filtrado se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 10 g eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 % a un 2 % / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 210,9 (M + H)⁺.

60 EJEMPLO 45C

1-(4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenilamino)-2-metilpropan-2-ol

- 65 Un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 12G (0,36 g, 1,358 mmol), el EJEMPLO 45B (80 %, 0,375 g, 1,426 mmol) y base de Hunig (0,474 ml, 2,72 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y se cerró herméticamente. La reacción se calentó sobre un bloque térmico a 98 °C durante 44

horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con 1 : 1 éter / acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El concentrado se trituró con éter dietílico (6 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 8 g eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 % a un 1 % / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 439,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 45D

1-({4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}amino)-2-metilpropan-2-ol

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 45C. EM (ESI(+)) m / e 617,2 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 3,19 (s, 2 H) 3,87 (s, 6 H) 5,21 (s, 2 H) 6,50 (m, 1 H) 6,68 (m, 2 H) 7,19 (m, 2 H) 7,28 - 7,41 (m, 5 H) 7,48 (m, 3 H) 7,86 (m, 2 H) 8,06 (d, 1 H) 9,83 (m, 1 H).

EJEMPLO 46

N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxibenceno-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 53D. La purificación de la mezcla de reacción en bruto se realizó usando HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex C18 (3 x 15 cm) usando un gradiente de acetonitrilo en hidróxido de amonio acuoso al 0,1 % EM (ESI(+)) m / e 545,2 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 3,70 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 5,04 (s, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,18 (dd, 1 H) 6,38 (d, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 6,89 (m, 1 H) 7,12 (m, 3 H) 7,23 (s, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 6 H) 7,68 (d, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 9,40 (m, 1 H).

EJEMPLO 47

2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 27A. EM (ESI(+)) m / e 534,2 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,86 (m, 5 H) 4,17 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,67 (m, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (m, 3 H) 7,63 (s, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 3 H) 8,36 (d, 1 H) 9,78 (s a, 1 H).

EJEMPLO 48

2-[(4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil)(metil amino)etanol

EJEMPLO 48A

2-((3-metoxi-4-nitrofenil)(metil)amino)etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 45A, sustituyendo el 1- amino-2-metilpropan-2-ol por 2-(metilamino)etanol. EM (ESI(+)) m / e 226,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 48B

2-((4-amino-3-metoxifenil)(metil)amino)etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12I, sustituyendo el EJEMPLO 12H por el EJEMPLO 48A. EM (DCI(+)) m / e 197,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 48C

2-((4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(metil)amino)etanol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 48B. EM (ESI(+)) m / e 425,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 48D

2-[(4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil)(metil amino)etanol

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 48C. EM (ESI(+)) m / e 603,3 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,25 (s, 3 H) 3,64 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,80 (d, 1 H) 6,93 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,19 (m, 2 H) 7,32 - 7,49 (m, 7 H) 7,94 (m, 2 H) 8,09 (m, 1 H) 8,32 (d, 1 H) 9,76 (d, 1 H).

5 EJEMPLO 49

4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

10 EJEMPLO 49A

4-bromo-2-(trifluorometil)fenol

15 Un matraz de fondo redondo con barra de agitación se cargó con 2-(trifluorometil)fenol (1,7 g, 10,49 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a 0 °C. Bromuro (0,540 ml, 10,49 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de NaHSO₃ acuoso, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Los residuos se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂ al 100 %, para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 10,90 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H).

EJEMPLO 49B

25 1-(benciloxi)-4-bromo-2-(trifluorometil)benceno

30 Un matraz de fondo redondo con barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 49A (1,5 g, 6,22 mmol), Cs₂CO₃ (6,08 g, 18,67 mmol) y bromuro de bencilo (0,813 ml, 6,85 mmol) en 15 ml N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Los residuos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0 - 10 % / hexano, para dar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 331,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 49C

35 2-(4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

40 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el EJEMPLO 49B (1,90 g, 5,74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,75 g, 6,89 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (0,234 g, 0,287 mmol), difenilfosfinoferrocino (0,159 g, 0,287 mmol) y acetato de potasio (1,689 g, 17,21 mmol) en 50 ml de dioxano. La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0 - 10 % / hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 396 (M + NH₄)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 7,64 (dd, 1 H), 7,56 - 7,16 (m, 7 H), 5,26 (s, 2 H), 1,29 (s, 12 H).

45 EJEMPLO 49D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 49C. EM (ESI(+)) m / e 609,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,03 - 6,58 (m, 16 H), 5,33 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 2,18 (s, 6 H).

55 EJEMPLO 50

4-{2-[4-(benciloxi)-3-etilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 50A

60 1-(benciloxi)-4-bromo-2-etilbenceno

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49B, sustituyendo el EJEMPLO 49A por 4-bromo-2-etilfenol. EM (ESI(+)) m / e 291,0 (M + H)⁺.

65 EJEMPLO 50B

2-(4-(benciloxi)-3-etilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49C, sustituyendo el EJEMPLO 49B por el EJEMPLO 50A. EM (DCI(+)) m / e 356 (M + NH₄)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 7,87 - 7,19 (m, 7 H), 7,03 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 2,61 (c, 2 H), 1,27 (s, 12 H), 1,14 (t, 3 H).

EJEMPLO 50C

4-{2-[4-(benciloxi)-3-etilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 50B. EM (ESI(+)) m / e 569,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 9,63 - 9,71 (m, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,54 - 7,32 (m, 8 H), 7,20 (t, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 4 H), 2,47 - 2,39 (m, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 1,14 (t, 3 H).

EJEMPLO 51

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 51A

4-(3-metoxi-4-nitrofenil)tiomorfolina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (1,05 g, 6,14 mmol), tiomorfolina (1,164 ml, 12,27 mmol) y base de Hunig (1,072 ml, 6,14 mmol) en acetonitrilo (20,45 ml). La reacción se calentó a 85 °C durante tres días. La mezcla se concentró y el residuo se puso sobre una columna de gel de sílice. El producto se eluyó de la columna con diclorometano para dar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 255,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 51B

2-metoxi-4-tiomorfolinoanilina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó el EJEMPLO 51A (0,945 g, 3,72 mmol), hierro (1,038 g, 18,58 mmol) y cloruro de amonio (0,109 g, 2,044 mmol) en etanol (16,99 ml) y agua (4,25 ml). La suspensión se calentó durante tres horas y a continuación se diluyó con metanol. La mezcla se filtró guardando el filtrado y descartando el hierro en exceso. Después de la retirada del disolvente, el sólido se disolvió de nuevo en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró y los sólidos se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 225,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 51C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-tiomorfolinofenil)pirimidin-2-amina

En un vial de 4 ml se cargó el EJEMPLO 12G (0,1 g, 0,377 mmol), el EJEMPLO 51B (0,085 g, 0,377 mmol) y 4 M ácido clorhídrico en dioxano (0,085 ml, 0,339 mmol) en 2-propanol (1,886 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 horas en agitación sobre una placa caliente. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró, y el sólido se secó a vacío. EM (ESI(+)) m / e 453 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 451 (M-H)⁻.

EJEMPLO 51D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó como una sal del ácido trifluoroacético, tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 51C. (ESI(+)) m / e 631 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 629 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,56 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 1 H), 7,31 - 7,54 (m, 6 H), 7,26 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 3 H), 6,72 (d, 1 H), 6,47 - 6,61 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,52 - 3,60 (m, 4 H), 2,68 - 2,76 (m, 4 H).

EJEMPLO 52

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 52A

4-(4-metoxi-3-nitrofenil)morfolina

5 En un vial de 20 ml se cargó 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenzoceno (0,3 g, 1,293 mmol), morfolina (0,338 ml, 3,88 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,059 g, 0,065 mmol), xantphos (0,037 g, 0,065 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,311 g, 3,23 mmol) en 1,4-dioxano (12,93 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C sobre una placa caliente durante 2 horas. La solución se dejó enfriar y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice. El compuesto se eluyó usando un gradiente comenzando con diclorometano al 100 % a 1 : 1 de diclorometano / metanol a lo largo de 50 minutos para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 239,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 52B

10 2-metoxi-5-morfolinoanilina

15 En una botella de presión de 50 ml se cargó el EJEMPLO 52A (0,2476 g, 1,039 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), etanol (2 ml), hidrógeno (30 psi (413,7 kPa)), y Pd al 5 %-C, en húmedo (0,050 g, 0,465 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 209,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 52C

20 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-morfolinofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51C, sustituyendo el EJEMPLO 51B por el EJEMPLO 52B. EM (ESI(+)) m / e 437,0 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 435,0 (M-H)⁻.

25 EJEMPLO 52 D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

30 El compuesto del título se preparó como una sal del ácido trifluoroacético, tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 52C. (ESI(+)) m / e 615 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 613 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ 9,52 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,32 - 7,45 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H), 6,76 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65 - 3,72 (m, 4 H), 2,94 - 3,03 (m, 4 H).

35 EJEMPLO 53

N-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}glicina

EJEMPLO 53A

40 2-(3-metoxi-4-nitrofenilamino)acetato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 45A, sustituyendo el 1- amino-2- metilpropan-2-ol por 2-aminoacetato de *tert*-butilo. EM (ESI(+)) m / e 282,9 (M + H)⁺.

45 EJEMPLO 53B

2-(4-amino-3-metoxifenilamino)acetato de *tert*-butilo

50 EJEMPLO 53A (0,466 g, 1,651 mmol) en metanol (5 ml) se añadió a Pd al 5 % / C (en húmedo, 0,093 g) en una botella de presión de 20 ml y se agitó bajo 60 psi (413,7 kPa) de hidrógeno a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de polipropileno, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 253,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 53C

55 2-(4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenilamino)acetato de *tert*-butilo
Un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 12G (0,225 g, 0,849 mmol), el EJEMPLO 53B (0,236 g, 0,934 mmol) y base de Hunig (0,296 ml, 1,697 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidiona (3,6 ml) y se selló. La reacción se calentó sobre un bloque térmico a 95 °C durante 60 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 60 ml de agua. La suspensión resultante se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 10 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de un 0 % a un 30 % / hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 481,0 (M + H)⁺.

65 EJEMPLO 53D

N-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}glicina

5 Un vial de reacción de microondas de Biotage de 2 ml se cargó con el EJEMPLO 53C (0,045 g, 0,094 mmol), ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico (0,027 g, 0,103 mmol), fluoruro de cesio (0,043 g, 0,281 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,8 ml) y metanol (0,4 ml). La mezcla se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,4 mg, 0,005 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 155 °C durante 35 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 0,14 ml de NaOH 2 M, y se agitó durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna Phenomenex C18 (3 x 15 cm) usando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,15 % para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético.

10 EM (ESI(+)) m / e 603,2 (M + H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,30 (m, 1 H) 6,48 (m, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 7,19 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 6 H) 7,47 (m, 2 H) 7,82 (m, 2 H) 8,00 (m, 1 H) 9,82 (s a, 1 H).

15 EJEMPLO 54

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 54A

20

N,N-dimetil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanamina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 37A, sustituyendo el clorhidrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina por clorhidrato de N-(2-cloroetil)piperidina. EM (ESI(+)) m / e 224,9 (M + H)⁺.

25

EJEMPLO 54B

1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-amina

30 El compuesto del título se preparó como la sal de clorhidrato tal como se describe en el EJEMPLO 37B, sustituyendo el EJEMPLO 37A por el EJEMPLO 54A. EM (ESI(+)) m / e 195,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 54C

35 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 54B. EM (ESI(+)) m / e 423,0 (M + H)⁺.

40 EJEMPLO 54D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

45 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 54C. EM (ESI(+)) m / e 601,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,80 - 9,20 (a, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,30 - 7,54 (m, 7 H) 7,27 (d, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,06 (t, 1 H) 6,60 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,03 - 4,20 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,61 (t, 2 H) 2,38 - 2,29 (m, 4 H) 1,27 - 1,51 (m, 6 H).

EJEMPLO 55

50

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 55A

55 4-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 37A, sustituyendo el clorhidrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina por clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina. EM (ESI(+)) m / e 226,9 (M + H)⁺.

60 EJEMPLO 55B

1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina

65 El compuesto del título se preparó como la sal de clorhidrato tal como se describe en el EJEMPLO 37B, sustituyendo el EJEMPLO 37A por el EJEMPLO 55A. EM (ESI(+)) m / e 196,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 55C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 55B. EM (ESI(+)) m / e 425,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 55D

- 10 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 55C. EM ESI(+)) m / e 603,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,80 - 9,10 (a, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 7 H) 7,26 (s, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,06 (t, 1 H) 6,60 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,06 - 4,27 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,55 - 3,46 (s, 4 H) 2,67 (t, 2 H) 2,42 - 2,34 (s, 4 H).

EJEMPLO 56

- 20 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-4-(4-tiomorfolin-4-ilpiperidin-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 56A

- 25 4-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)tiomorfolina

- En un tubo de microondas de 2 ml se puso 4-(piperidin-4-il)tiomorfolina (0,030 g, 0,159 mmol), 4-(piperidin-4-il)tiomorfolina (0,030 g, 0,159 mmol) y base de Hunig (0,097 ml, 0,556 mmol) en acetonitrilo (0,353 ml) y N-metilmorfolina (0,177 ml). La reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas Biotage durante 1 hora. La reacción se comprobó mediante HPLC, y aún quedaba material de partida. A la suspensión se añadieron 2 equivalentes más de base de Hunig (0,056 ml, 0,318 mmol) y la reacción se calentó durante otra hora a 130 °C. La mezcla se diluyó con acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,15 % y se pasó a través de un filtro de jeringa. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando ácido trifluoroacético al 0,15 %. EM (DCI(+)) m / e 338,3 (M + H)⁺.

EJEMPLO 56B

2-metoxi-4-(4-tiomorfolinopiperidin-1-il)anilina

- 40 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51B, sustituyendo el EJEMPLO 51A por el EJEMPLO 56A. EM (DCI(+)) m / e 308,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 56C

- 45 2-metoxi-4-(4-tiomorfolinopiperidin-1-il)anilina

- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51C, sustituyendo el EJEMPLO 51B por el EJEMPLO 56B. EM (ESI(+)) m / e 536,1 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 534,1 (M-H)⁻.

EJEMPLO 56D

- 50 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-4-(4-tiomorfolin-4-ilpiperidin-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

- El compuesto del título se preparó como una sal del ácido trifluoroacético, tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 56C. (ESI(+)) m / e 714 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 712 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,44 (d, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,31 - 7,60 (m, 7 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,51-6,60 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,90 (d, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,73 - 3,78 (m, 4 H), 3,16 - 3,33 (m, 4 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,09 (d, 2 H), 1,70 - 1,89 (m, 2 H).

EJEMPLO 57

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-piperidin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 57A

4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridina-1-(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo de microondas de 5 ml se cargó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1-(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,247 g, 0,800 mmol), 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (0,100 g, 0,533 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,019 g, 0,027 mmol), carbonato de sodio (0,113 g, 1,066 mmol) en agua (0,889 ml) y dimetoxietano (2,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas Biotage. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa usando 0,1 % hidróxido de amonio. EM (DCI(+)) m / e 335,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 57B

4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
En una botella de presión de 4 ml se cargó el EJEMPLO 57A (0,2476 g, 1,039 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), etanol (2 ml), hidrógeno (60 psi (413,7 kPa)), y Pd al 5 %-C, en húmedo (0,050 g, 0,465 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C y a continuación 2,5 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. EM DCI(+)) m / e 307,3 (M + H)⁺.

EJEMPLO 57C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51C, sustituyendo el EJEMPLO 51B por el EJEMPLO 57B. EM (DCI(+)) m / e 435,3 (M + H)⁺.

EJEMPLO 57D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-piperidin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó como una sal del ácido trifluoroacético, tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 57C. (ESI(+)) m / e 613 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 611 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d₆) δ 9,47 (d, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 1 H), 8,18 - 8,35 (m, 2 H), 7,76 (d, 2 H), 7,31 - 7,58 (m, 6 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 7,03 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,81 (dd, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 2,77 - 3,12 (m, 4 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 1,70 - 1,92 (m, 2 H).

EJEMPLO 58

4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 58A

4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49B, sustituyendo el 2-(trifluorometil)fenol por 2-(trifluorometoxi)fenol. EM (ESI(-)) m / e 254,8 (M-H)⁻.

EJEMPLO 58B

1-(benciloxi)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoceno

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49B, sustituyendo el EJEMPLO 49A por el EJEMPLO 58A. EM (ESI(+)) m / e 347,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 58C

2-(4-(benciloxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49C, sustituyendo el EJEMPLO 49B por el EJEMPLO 58B. EM (DCI(+)) m / e 412 (M + NH₄)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 7,64 (dd, 1 H), 7,56 - 7,16 (m, 7 H), 5,26 (s, 2 H), 1,29 (s, 12 H).

EJEMPLO 58D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 58C, y sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 24A. EM (ESI(+)) m / e

651,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,43 (d, 1 H) 8,39 (s, 1 H), 7,94 - 6,55 (m, 16 H), 5,28 (s, 2 H), 2,70 (s, 4 H), 2,50 (s, 4 H), 1,68 (s, 4 H).

EJEMPLO 59

5 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{5-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 59A

10 4-(2-bromoetil)-1-metoxi-2-nitrobenceno

En un matraz con forma de pera de 500 ml se cargó bromuro de 4-metoxifenetilo (0,727 ml, 4,65 mmol) en ácido trifluoroacético (9,30 ml). La solución se enfrió a 0 °C. En un matraz Erlenmeyer de 50 ml se añadió ácido nítrico (0,231 ml, 4,65 mmol) y ácido trifluoroacético (2,0 ml). La solución de ácido nítrico se añadió a la reacción gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró sobre un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en acetato de etilo. La reacción se lavó con HCl 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % : hexanos durante 20 minutos, a continuación a acetato de etilo al 50 % : hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 277 (M + NH₄).

EJEMPLO 59B

25 2-(4-metoxi-3-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó el EJEMPLO 59A (1,0318 g, 3,97 mmol). Se añadieron trietilamina (1,659 ml, 11,90 mmol) y dimetilamina (5,95 ml, 11,90 mmol, 2,0 M en tetrahydrofurano). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ al 100 % a 90 : 9 : 1 de CH₂Cl₂ : metanol : NH₄OH durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 225 (M + H)⁺.

EJEMPLO 59C

35 5-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxianilina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó el EJEMPLO 59B (0,582 g, 2,60 mmol), hierro (1,594 g, 28,5 mmol), cloruro de amonio (0,167 g, 3,11 mmol), etanol (10,38 ml) y agua (2,60 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora, a continuación se filtró hot y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 195 (M + H)⁺.

EJEMPLO 59D

45 4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 59C. EM (ESI) m / e 423 (M + H)⁺.

50 EJEMPLO 59E

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{5-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 59D. EM (ESI) m / e 601 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,40 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,47 (m, 4 H), 7,39 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,99 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 2,62 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H).

EJEMPLO 60

60 N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

EJEMPLO 60A

65 2-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se cargó 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, ácido clorhídrico (3,17 g, 14,77 mmol) en dicloroetano (148 ml). La solución se agitó 10 minutos con NaOH 1 N, y las capas se separaron. Se añadieron paraformaldehído (2,217 g, 73,8 mmol), ácido acético (4,23 ml, 73,8 mmol) y cianoborohidruro de sodio (4,64 g, 73,8 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % : hexanos durante 20 minutos, a continuación a acetato de etilo al 100 % : hexanos durante 30 minutos) para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 193 (M + H)⁺.
- 5
- 10 Ejemplo 60B
- 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina
- EJEMPLO 60A (2,35 g, 12,23 mmol) y acetato de etilo (40 ml) se añadieron a Pd al 10 %-C, se secaron (0,235 g, 2,208 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitaron bajo H₂ durante 16 horas a 30 psi (413,7 kPa) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 163 (M + H)⁺.
- 15
- 20 Ejemplo 60C
- N-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina
- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 60B. EM (ESI) m / e 391 (M + H)⁺.
- 25
- EJEMPLO 60D
- N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina
- 30
- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 60C. EM (ESI) m / e 569 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,60 (s, 1 H), 9,55 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,47 (m, 5 H), 7,38 (m, 3 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,41 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,58 (t, 2 H), 2,32 (s, 3 H).
- 35
- EJEMPLO 61
- N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina
- 40
- EJEMPLO 61A
- N-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina
- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 6-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2-(1H)-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m / e 377 (M + H)⁺.
- 45
- EJEMPLO 61B
- N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina
- 50
- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 61A. EM (ESI) m / e 555 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,57 (m, 2 H), 8,34 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,50 (m, 4 H), 7,42 (m, 5 H), 7,26 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,92 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H).
- 55
- EJEMPLO 62
- N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina
- 60
- EJEMPLO 62A
- N-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina
- El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2-(1H)-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m / e 377 (M + H)⁺.
- 65

EJEMPLO 62B

N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 62A. EM (ESI) m / e 555 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,57 (m, 2 H), 8,33 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,47 (m, 5 H), 7,39 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,93 (m, 2 H), 2,63 (m, 2 H).

10 EJEMPLO 63

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-2-amina

- 15 En un vial de 4 ml se cargaron el EJEMPLO 51D (0,0406 g, 0,064 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (0,037 g, 0,161 mmol) en diclorometano (0,644 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa usando TFA al 0,15 % para dar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. (ESI(+)) m / e 663 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 661 (MH)⁻; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,60 (d, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 7,42 (t, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,73 (t, 2 H), 4,13 (d, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,33 (d, 2 H).

EJEMPLO 64

- 25 2-[[3-[[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]-4-metoxibencil](metil)amino]etanol

EJEMPLO 64A

- 30 2-((4-metoxi-3-nitrobencil)(metil)amino)etanol

Un matraz de fondo redondo de 5 ml se cargó con 4-(bromometil)-1-metoxi-2-nitrobenceno (0,6 g, 2,44 mmol) y acetonitrilo (2 ml). La solución se trató con trietilamina (1 ml, 7,32 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,585 ml, 7,32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 241,1 (M + H)⁺

EJEMPLO 64B

- 40 2-((3-amino-4-metoxibencil)(metil)amino)etanol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó el EJEMPLO 64A (380 mg, 1,58 mmol) y etanol (8 ml). La suspensión se trató con hierro (0,707 g, 12,65 mmol) seguido de una solución de cloruro de amonio (169 mg, 3,16 mmol) en agua (1,3 ml). La mezcla se calentó a 90 °C con agitación vigorosa durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El elemento de filtro se lavó con metanol y a continuación CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con 2 x 60 ml de metanol al 10 % / CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 211,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 64C

2-((3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxibencil)(metil)amino)etanol

- 55 Un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra de agitación se cargó con el EJEMPLO 12G (0,13 g, 0,49 mmol), el EJEMPLO 64B (0,113 g, 0,539 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,150 ml, 0,6 mmol) y 2-propanol (2,6 ml). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó sobre un bloque térmico a 120 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 90 ml de metanol al 10 % / CH₂Cl₂, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 2 g eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 % a un 4 % / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. (ESI(+)) m / e 439,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 64D

- 65 2-[[3-[[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]-4-metoxibencil](metil)amino]etanol

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 64C. EM (APCI(+)) m / e 617,5 (M + H)⁺, ¹ H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,83 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,83 (m, 5 H) 4,00 (s, 3 H) 4,20 - 4,41 (m, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,78 (d, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 5 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,91 (m, 2 H) 8,35 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,71 (d, 1 H).

5 EJEMPLO 65

N¹-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida

10 EJEMPLO 65A

4-(2-(dimetilamino)acetamido)fenilcarbamato de terc-butilo

15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml con barra de agitación se cargó con 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (2,38 g, 11,43 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (1,25 g, 12,12 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,59 g, 13,51 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,409 mmol) en diclorometano (50 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agitó en un embudo de decantación con 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso, y los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. La retirada del disolvente dio el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 294,0 (M + H)⁺.

20 EJEMPLO 65B

N-(4-aminofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

25 Un matraz de fondo redondo de 250 ml con barra de agitación que contiene el EJEMPLO 65A (2,80 g, 9,54 mmol) disuelto en diclorometano (80 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml, 260 mmol). Después de 5 minutos, el baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró mediante evaporador rotatorio para minimizar el TFA en exceso, a continuación se agitó en un embudo de decantación con 200 ml cada diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La retirada del disolvente dio el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 194,1 (M + H)⁺.

30 EJEMPLO 65C

35 N-(4-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 65B. EM (ESI(+)) m / e 422,0 (M + H)⁺.

40 EJEMPLO 65D

N¹-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida

45 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 65C. EM (ESI(+)) m / e 600,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,63 (d, 2 H), 9,56 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,50 - 7,35 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 7,19 - 7,12 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,05 (s, 2 H), 2,28 (s, 6 H).

50 EJEMPLO 66

N¹-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida

EJEMPLO 66A

55 3-(2-(dimetilamino)acetamido)fenilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 65A, sustituyendo el 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo por 3-aminofenilcarbamato de terc-butilo. EM (ESI(+)) m / e 294,0 (M + H)⁺.

60 EJEMPLO 66B

N-(3-aminofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 65B, sustituyendo el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 66A. EM (DCI(+)) m / e 194,1 (M + H)⁺.

65 EJEMPLO 66C

N-(3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 66B. EM (ESI(+)) m / e 422,0 (M + H)⁺.

5 EJEMPLO 66D

N¹-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida

10 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 66C. EM (ESI(+)) m / e 600,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,66 (d, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,51 - 7,35 (m, 7 H), 7,26 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,05 (s, 2 H), 2,27 (s, 6 H).

15 EJEMPLO 67

N¹-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida

20 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 66C y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 570,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,65 (d, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,51 - 7,39 (m, 5 H), 7,30 - 7,19 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,27 (s, 6 H).

25 EJEMPLO 68

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 68A

30 1-(benciloxi)-4-bromo-2-metilbenceno

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49B, sustituyendo el EJEMPLO 49A por 4-bromo-2-metilfenol. EM DCI(+) m / e 278,0 (M + H)⁺.

35 EJEMPLO 68B

2-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

40 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 49C, sustituyendo el EJEMPLO 49B por el EJEMPLO 68A. EM (DCI(+)) m / e 342 (M + NH₄)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 7,58 - 7,25 (m, 7 H), 7,02 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,39 - 1,20 (m, 12 H).

EJEMPLO 68C

45 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

50 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 68B. EM (ESI(+)) m / e 555,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 9,59 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,53 - 7,31 (m, 7 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,69 - 2,62 (m, 2 H), 2,48 - 2,40 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,16 (s, 6 H).

EJEMPLO 69

55 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-4-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 69A

60 N,N-dimetil-2-(4-nitrofenil)etanamina

65 Un tubo de presión se cargó con 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenceno (1 g, 4,35 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron trietilamina (2,4 ml) y dimetilamina, 2 M en tetrahidrofurano (0,784 g, 17,39 mmol), y el tubo sellado se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre solución de NaHCO₃ diluida y acetato de etilo, a continuación se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. El producto se extrajo a continuación en HCl 2 N (2 x 25 ml). A continuación de la neutralización con NaOH 2 N, la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo

(3 x). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 194,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 69B

5

4-(2-(dimetilamino)etil)anilina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 71B, sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 69A. EM (ESI(+)) m / e 165,1 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 69C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

15 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 69B. EM (ESI(+)) m / e 393,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 69D

20 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 69C. EM (ESI(+)) m / e 571,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,63 (s, 1 H) 9,56 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,62 (d, 2 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,26 (d, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 4 H) 7,05 (t, 1 H) 6,66 (d, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,14 - 2,21 (m, 6 H).

25

EJEMPLO 70

1-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]bencil}pirrolidin-3-ol

30

EJEMPLO 70A

1-(3-nitrobencil)pirrolidin-3-ol

35 Uno de fondo redondo de 25 ml se cargó con 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (542 mg, 2,509 mmol) pirrolidin-3-ol (0,813 ml, 10,04 mmol) y trietilamina (1,399 ml, 10,04 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente a continuación se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 30 ml). Los extractos se lavaron con una solución de NaHCO_3 sat., H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación (Na_2SO_4) y se concentró a vacío, para dar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 222,9 (M + H)⁺.

40

EJEMPLO 70B

1-(3-aminobencil)pirrolidin-3-ol

45 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 71B, sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 70A. EM (ESI(+)) m / e 192,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 70C

50 1-(3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)bencil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 70B. EM (ESI(+)) m / e 421,0 (M + H)⁺.

55

EJEMPLO 70D

1-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]bencil}pirrolidin-3-ol

60 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 70C. EM (ESI(+)) m / e 599,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 9,70 (s, 1 H) 9,60 (d, 1 H) 8,36 (d, 1 H) 7,72 (t, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,11 - 7,28 (m, 4 H) 7,06 (td, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 6,68 (d, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,64 (d, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,51 (d, 2 H) 2,70 - 2,65 (m, 2 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 2,25 - 2,32 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,45 - 1,57 (m, 1 H).

65

EJEMPLO 71

N^1 -{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}- N^2 , N^2 -dimetilglicinamida

EJEMPLO 71A

5

2-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-nitrofenil)acetamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 65A, sustituyendo el 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo por 4-metoxi-3-nitroanilina. EM (DCI(+)) m / e 254,1 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 71B

N-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

15 EJEMPLO 71A

(7,23 g, 28,5 mmol) y Pd al 5 % sobre carbón (1,446 g, 13,59 mmol) en metanol (200 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas bajo 30 psi (206,8 kPa) de hidrógeno gas, a continuación se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 224,1 (M + H)⁺.

20

EJEMPLO 71C

N-(3-(4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

25 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12I por el EJEMPLO 71B. EM (ESI(+)) m / e 452,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 71D

30 N^1 -{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}- N^2 , N^2 -dimetilglicinamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 71C. EM (ESI(+)) m / e 630,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 9,47 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,11 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,50 - 7,33 (m, 6 H), 7,23 (s, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,01 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H).

35

EJEMPLO 72

40 N^1 -{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil}- N^2 , N^2 -dimetilglicinamida

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 71C y el ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico. EM (ESI(+)) m / e 600,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,46 (d, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,51 - 7,37 (m, 5 H), 7,12 (d, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,01 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H).

45

EJEMPLO 73

50 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 73A

4-(4-metoxi-3-nitrofenil)tiomorfolina

55

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 52A, sustituyendo la morfolina por tiomorfolina. EM (DCI(+)) m / e 255,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 73B

60

2-metoxi-5-tiomorfolinoanilina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51B, sustituyendo el EJEMPLO 51A por el EJEMPLO 73A. EM (DCI(+)) m / e 225,1 (M + H)⁺.

65

EJEMPLO 73C

4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-tiomorfolinofenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 51C, sustituyendo el EJEMPLO 51B por el EJEMPLO 73B. EM (ESI(+)) m / e 453,0 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 451,1 (M-H)⁻.

5

EJEMPLO 73D

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-tiomorfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

10 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó como una sal del ácido trifluoroacético, tal como se describe en el EJEMPLO 12K, sustituyendo el EJEMPLO 12J por el EJEMPLO 73C. EM (ESI(+)) m / e 631 (M + H)⁺; (ESI(-)) m / e 629 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,51 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,35 - 7,52 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 3 H), 7,05 (d, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,30 - 3,40 (m, 4 H), 2,64 - 2,71 (m, 4 H).

15

EJEMPLO 74

4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-2-amina

20

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 63, sustituyendo el EJEMPLO 51D por el EJEMPLO 73D. EM (APCI(+)) m / e 663 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,43 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,38 (t, 2 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 6,75 (t, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,63 - 3,69 (m, 4 H), 3,01 - 3,08 (m, 4 H).

25

EJEMPLO 75 Steven Fidanze

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

30

EJEMPLO 75A

4-((4-(benciloxi)fenil)etil)-2-cloropirimidina

35

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó 1-(benciloxi)-4-etilbenceno (2,0540 g, 9,86 mmol) y tetrahidrofurano (49,3 ml). 2,4-Dicloropirimidina (1,469 g, 9,86 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,346 g, 0,493 mmol), yoduro de cobre (I) (0,033 ml, 0,986 mmol) y trietilamina (4,12 ml, 29,6 mmol) se añadieron. La reacción se calentó a 45 °C durante una noche. Gel de Sílice (aprox. 15 g) se añadió, y la reacción se concentró. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % : hexanos durante 10 minutos, a continuación a acetato de etilo al 30 % : hexanos durante 30 minutos, a continuación a acetato de etilo al 50 % en hexanos durante 5 minutos, a continuación a acetato de etilo al 100 % durante 5 minutos.) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m / e 321 (M + H)⁺.

40

EJEMPLO 75B

45

2-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina

En un vial de 4 ml se cargó el EJEMPLO 75A (0,1104 g, 0,344 mmol) y yoduro de 1-aminopiridinio (0,076 g, 0,344 mmol) en dimetilsulfóxido (1,721 ml). La reacción se congeló en un baño de hielo. Se añadieron carbonato de potasio (0,190 g, 1,377 mmol) e hidróxido de potasio (0,039 g, 0,688 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua, y la suspensión resultante se filtró, y los sólidos se aclararon con agua para proporcionar un sólido de color verde claro. EM (ESI) m / e 413 (M + H)⁺.

50

EJEMPLO 75C

55

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12G por el EJEMPLO 75B. EM (ESI) m / e 377 (M + H)⁺. EM (ESI) m / e 541 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,47 (m, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,35 - 7,51 (m, 7 H), 7,16 (m, 3 H), 7,10 (m, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,15 (s, 6 H).

60

EJEMPLO 76

65

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-b]piridazin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 76A

Yoduro de 1-aminopiridazin-1-ilo

- 5 En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se cargó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (14,12 g, 125 mmol) en agua (30 ml) para dar una solución incolora. En un matraz Erlenmeyer separado de 125 ml se cargó bicarbonato de potasio (5,76 ml, 125 mmol) en agua (100 ml) para dar una solución incolora. Ambas soluciones se enfriaron hasta 0 °C, y la solución de bicarbonato se añadió al ácido sulfónico a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó piridazina (9,05 ml, 125 mmol) en agua (70 ml). La solución de sulfonato de hidroxilamina se añadió a la solución de piridazina, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Yoduro de potasio (20,73 g, 125 mmol) se añadió. La reacción se concentró sobre un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con etanol (300 ml). Los sólidos se recogieron y se recristalizó en 35 ml de etanol para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI) m / e 96 (M +).

15 EJEMPLO 76B

2-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-b]piridazina

- 20 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 75B, sustituyendo el yoduro de aminopiridinio por el EJEMPLO 76A. EM (ESI) m / e 414 (M + H)⁺.

EJEMPLO 76C

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-b]piridazin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

- 25 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12G por el EJEMPLO 76B. EM (ESI) m / e 542 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,55 (s, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 8,60 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,55 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,40 (m, 4 H), 7,16 (m, 3 H), 6,82 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,15 (s, 6 H).

30 EJEMPLO 77

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

35 EJEMPLO 77A

O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina

- 40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió o-mesitilsulfonilacetohidroxamato de etilo (10,00 g, 35,0 mmol) en dioxano (10,01 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Ácido perclórico (5,23 ml, 47,6 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos adicionales. La suspensión resultante se vertió en hielo / agua (100 ml). La suspensión se filtró y se aclaró con agua. El sólido se recogió en una cantidad mínima de éter, a continuación precipitó con hexanos. La suspensión se filtró, y el sólido se aclaró con hexanos y se recogió.

45 EJEMPLO 77B

2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-fluoropiridinio

- 50 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó 3-fluoropiridina (0,442 ml, 5,15 mmol) y CH₂Cl₂ (1,25 ml). La solución se enfrió a 0 °C.

EJEMPLO 77A

(1,109 g, 5,15 mmol) se añadió gota a gota como una solución en 1,25 ml de CH₂Cl₂. El baño de agua helada se retiró inmediatamente, y la reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió éter, la suspensión resultante se filtró y los sólidos se aclararon con éter. EM (DCI) m / e 113 (M +).

EJEMPLO 77C

- 60 2-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 75B, sustituyendo el yoduro de aminopiridinio por el EJEMPLO 77B. EM (ESI) m / e 431 (M + H)⁺.

65 EJEMPLO 77D

4-{2-[4-(benciloxi)fenil]-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el EJEMPLO 12J, sustituyendo el EJEMPLO 12G por el EJEMPLO 77C. EM (ESI) m / e 559 (M + H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,50 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 7,41 (m, 3 H), 7,35 (m, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H).

EJEMPLO 78

10 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-fenilpirimidin-2-amina

EJEMPLO 78A

15 1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)etanona

A una solución de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol (7,93 g, 50 mmol) en anhídrido acético (150 ml) se añadió 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó a 140 °C durante 4 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en agua (300 ml), y el pH se ajustó a pH ~10 con NaOH acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío, para proporcionar el compuesto del título. EM: (ESI(+)) m / e 200,8 (M + H)⁺.

20 EJEMPLO 78B

(E)-1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

25 En un matraz de fondo redondo se mezcló el EJEMPLO 78A (9,23 g, 46,0 mmol), 1-metil-2-pirrolidinona (80 ml) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (18,39 ml, 138 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y se concentró a vacío, para proporcionar el compuesto del título. EM: (ESI(+)) m / e 255,8 (M + H)⁺.

EJEMPLO 78C

30 4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-fenilpirimidin-2-amina

35 Un matraz de fondo redondo se cargó con el EJEMPLO 78B (0,56 g, 2,19 mmol), carbonato de 1-fenilguanidina (0,433 g, 3,2 mmol) y carbonato de potasio (1,816 g, 13,14 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) y se agitó a 100 °C durante 5 días. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se mezcló con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 30 ml). La solución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM: (ESI(+)) m / e 325,9 (M + H)⁺.

40 EJEMPLO 78D

4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-fenilpirimidin-2-amina

45 Un recipiente se cargó con el EJEMPLO 78C (150 mg, 0,458 mmol), ácido 4-(benciloxi)fenilborónico (157 mg, 0,686 mmol), carbonato de sodio (146 mg, 1,373 mmol) y 1,2-dimetoxietano (3,5 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se purgó con argón y dicloruro de paladio-bis-(trifenilfosfina) (32,1 mg, 0,046 mmol) se añadió. El recipiente sellado se calentó a 160 °C durante 90 minutos. Otra porción del catalizador se añadió y la mezcla se agitó a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM: (ESI(+)) m / e 476,0 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,50 - 7,46 (m, 3 H), 7,42 (t, 2 H), 7,38 - 7,30 (m, 3 H), 7,13 (d, 2 H), 6,99 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

EJEMPLO 79

55 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 79A

60 4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78C, sustituyendo el carbonato de 1-fenilguanidina por clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)guanidina. EM: (ESI(+)) m / e 357,9 (M + H)⁺.

65 EJEMPLO 79B

4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 79A. EM: (ESI(+)) m / e 506,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (s, 1 H), 8,60 (s a, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,42 (t, 2 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 7,14 - 7,09 (m, 4 H), 6,97 - 6,94 (dt, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

EJEMPLO 80

10 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 80A

15 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Una solución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (1,711 g, 10 mmol), N,N-dimetilpiperidin-4-amina (1,410 g, 11,00 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,48 ml, 20,00 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua (60 ml), se ajustó a pH 12, a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 7,5 % en CH₂Cl₂ saturado con NH₃ para dar el compuesto del título. (ESI(+)) m / e 280,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 80B

25 1-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

EJEMPLO 80A (2,7 g, 9,67 mmol), polvo de hierro (2,70 g, 48,3 mmol) y cloruro de amonio (0,517 g, 9,67 mmol) se mezclaron con etanol absoluto (100 ml) y agua (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se filtró a través de una membrana de nailon. El filtrado se concentró para retirar la mayor parte de del etanol. La solución acuosa se ajustó a pH 13 - 14 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. (ESI(+)) m / e 250,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 80C

35 4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

Un matraz de fondo redondo se cargó con el EJEMPLO 78B (11,76 g, 46 mmol), clorhidrato de guanidina (13,18 g, 138 mmol) y carbonato de potasio (31,8 g, 230 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (150 ml) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 22 horas. Se añadieron 3,9 g adicionales de guanidina HCl y 8 g de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 95 °C durante otras 16 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se trató con agua (300 ml), y el sólido se recogió y se lavó con agua, a continuación se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+)) m / e 251,8 (M + H)⁺.

EJEMPLO 80D

45 4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se mezcló el EJEMPLO 80C (11,00 g, 43,7 mmol) y ácido acético (150 ml). La pasta espesa se agitó a 60 °C durante aproximadamente 10 minutos. Una solución de nitrito de sodio (9,05 g, 131 mmol) en agua (18 ml) se añadió a continuación gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 60 °C durante 45 minutos, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se mezcló con agua (200 ml), se enfrió con un baño de hielo, y se ajustó a ~ pH 7,0 con una solución de NaOH acuoso concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml), a continuación se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(-)) m / e 250,8 (M-H)⁻.

EJEMPLO 80E

6-cloro-5-(2-cloropirimidin-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol

60 Una mezcla del EJEMPLO 80D (9,97 g, 39,5 mmol) y tricloruro de fosforilo (110 ml, 1184 mmol) se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró a sequedad. Se añadió agua (150 ml) con cuidado. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se ajustó a pH ~11 con NaOH acuoso concentrado, a continuación se agitó durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml), y se secó en un horno de vacío durante una noche a ~50 °C para proporcionar el compuesto del título. (ESI(+)) m / e 271,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 80F

4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 80E (271 mg, 1,0 mmol), el EJEMPLO 80B (262 mg, 1,05 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,250 ml, 1,000 mmol) en iso-propanol (10 ml) se agitó a 75 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se mezcló con agua (15 ml), se ajustó a pH ~13 con NaOH acuoso concentrado, a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en CH₂Cl₂ saturado con NH₃. El sólido resultante se trituró con agua 3 veces y se secó a vacío para dar el compuesto del título. (ESI(+)) m / e 484,1 (M + H)⁺.
- 10

EJEMPLO 80G

4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 80F. EM: (ESI(+)) m / e 632,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 4 H), 7,43 - 7,30 (m, 6 H), 7,11 (d, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 - 3,71 (m, 2 H), 2,71 - 2,66 (m, 2 H), 2,21 (s, 6 H), 2,19 - 2,15 (m, 1 H), 1,87 - 1,84 (d, 2 H), 1,55 - 1,47 (m, 2 H).
- 20

EJEMPLO 81

N¹-(4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 25
- EJEMPLO 81A
- 3-metoxi-N,N-dimetil-4-nitroanilina
- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80A, sustituyendo la N,N-dimetilpiperidin-4-amina por dimetilamina. EM: (ESI(+)) m / e 197,2 (M + H)⁺.

EJEMPLO 81B

3-metoxi-N¹,N¹-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 35
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80B, sustituyendo el EJEMPLO 80A por el EJEMPLO 81A. EM: (ESI(+)) m / e 167,1 (M + H)⁺.
- 40

EJEMPLO 81C

N¹-(4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80F, sustituyendo el EJEMPLO 80B por el EJEMPLO 81B. (ESI(+)) m / e 400,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 81D

N¹-(4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 81C y el ácido 4-benciloxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico. EM: (ESI(+)) m / e 579,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,43 - 7,40 (m, 3 H), 7,36 (d, 1 H), 7,32 - 7,20 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 2 H), 6,49 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,93 (s, 6 H).
- 55

EJEMPLO 82

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 82A

- 60
- 4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)pirimidin-2-amina
- 65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80F, sustituyendo el EJEMPLO 80B por 2-(pirrolidin-1-yl)metil anilina. (ESI(+)) m / e 411,0 (M + H)⁺.

EJEMPLO 82B

5

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 82A y el ácido 4-benciloxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico. EM: (ESI(+)) m / e 589,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,51 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,37 - 7,35 (t, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 6,98 (t, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,54 (s a, 4 H), 1,80 (s, 4 H).

EJEMPLO 83

15

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 83A

20

4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80F, sustituyendo el EJEMPLO 80B por 4-(dimetilamino)metil anilina. (ESI(+)) m / e 384,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 83B

25

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 83A y el ácido 4-benciloxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico. EM: (ESI(+)) m / e 563,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,85 (s a, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,50 - 7,46 (m, 3 H), 7,42 (t, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,37 (s, 2 H), 2,17 (s, 6 H).

EJEMPLO 84

35

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 80F y el ácido 4-benciloxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico. (ESI(+)) m / e 662,3 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,42 (t, 2 H), 7,35 - 7,30 (m, 4 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,52 - 6,50 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,75 - 3,71 (m, 2 H), 2,71 - 2,66 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 2,19 - 2,15 (m, 1 H), 1,87 - 1,84 (d, 2 H), 1,55 - 1,47 (m, 2 H).

EJEMPLO 85

40

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

50

EJEMPLO 85A

N,N-dimetil-2-(3-nitrofenil)etanamina

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1-(2-bromoetil)-3-nitrobenceno (10 g, 43,5 mmol) y acetonitrilo (36 ml). La suspensión se trató con trietilamina (18,1 ml, 130 mmol) y dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 65,2 ml, 130 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró. El sólido residual se repartió entre acetato de etilo (130 ml) y 60 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 80 g usando un sistema AnaLogix IntelliFlash 280 eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 % a un 7 % en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 195,1 (M + H)⁺.

EJEMPLO 85B

65

3 - (2- (dimetilamino)etil) anilina

En una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, el EJEMPLO 85A (5,02 g, 25,8 mmol) en metanol (70 ml) se trató con Pd al 5 %-C (en húmedo, 1,40 g, 25,8 mmol) y la suspensión se agitó bajo 30 psi (206,8 kPa) de hidrógeno durante 1,3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI(+)) m / e 165,1 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 85C

4-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 80F, sustituyendo el EJEMPLO 80B por el EJEMPLO 85B. EM: (ESI(+)) m / e 398,9 (M + H)⁺.

EJEMPLO 85D

15 4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

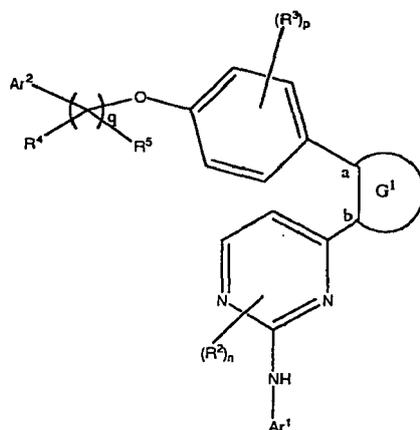
20 La sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 78D, sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 85C y el ácido 4-benciloxifenilborónico por ácido 4-(benciloxi)-3-metoxifenilborónico. (ESI(+)) m / e 577,2 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,53 (s a, 1 H), 8,86 (s a, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 2 H), 7,43 (t, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,33 - 3,29 (m, 2 H), 2,97 - 2,94 (m, 2 H), 2,85 (s, 6 H).

25 Se debe entender que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no se deben tomar como limitaciones sobre el alcance de la invención, el cual se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Varios cambios y modificaciones a las realizaciones que se divulgan serán evidentes para los expertos en la materia. Tales cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación aquellos relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, productos intermedios, síntesis, formulaciones y / o métodos de uso de la invención, se pueden hacer sin alejarse del espíritu y el alcance de la misma.

30

REIVINDICACIONES

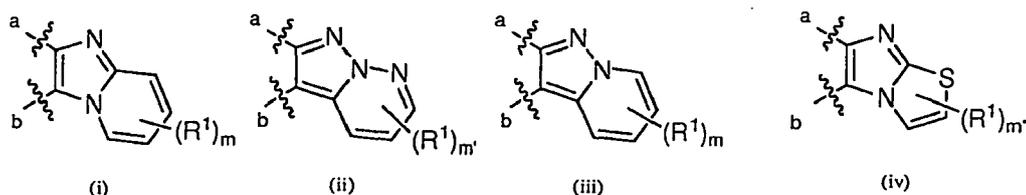
1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I),

o una sal, solvato, farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, donde

G¹ es de la fórmula (i), (ii), (iii) o (iv)



m es 0, 1, 2, 3 o 4;

m' es 0, 1, 2 o 3;

m'' es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹, R² y R³ son sustituyentes opcionales y, si están presentes, cada uno es de manera independiente alquilo, halógeno, -O(alquilo), -O(haloalquilo) o haloalquilo;

a y b designan los puntos de unión en los que las fórmulas (i), (ii), (iii), (iv) se enlazan con la fórmula (I);

R⁴ y R⁵, en cada aparición, son, cada uno, de manera independiente hidrógeno, alquilo, halógeno o haloalquilo;

q es 1, 2, 3 o 4;

Ar¹ es arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes según se representa por T, donde cada T se selecciona de entre el grupo que consiste en oxo,

alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, G², -OR⁶, -OC(O)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)R⁷, -N(R⁸)C(O)OR⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)-

(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-G², -(alquilenilo C₁₋₆)-OR⁶, -(alquilenilo C₁₋₆)-OC(O)R⁷, -(alquilenilo C₁₋₆)-SR⁶, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)R⁷, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂R⁷, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)R⁷,

-(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)OR⁷, -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂R⁷, -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)R⁶, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)OR⁶ y -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)N(R⁸)(R⁹),

dos sustituyentes en los átomos de carbono vecinales de Ar¹, junto con los átomos de carbono a los que estos están unidos, forman opcionalmente un heterociclo de 5 o 6 miembros monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N(H), O, S, S(O) o S(O)₂, donde cada uno del anillo monocíclico está opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo;

cada aparición de R⁶ y R⁹ es, cada una, de manera independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(alquilenilo C₁₋₆)-CN, -(alquilenilo C₁₋₆)-OH, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)OH, G³ o -(alquilenilo C₁₋₆)-G³;

cada aparición de R⁷ es de manera independiente alquilo, haloalquilo, -(alquilenilo C₁₋₆)-CN, -(alquilenilo C₁₋₆)-OH, G³ o -(alquilenilo C₁₋₆)-G³;

cada aparición de R⁸ es de manera independiente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

cada aparición de G² es de manera independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en G³, -(alquilenilo C₁₋₆)-G³ y R¹⁰,

cada aparición de G^3 es de manera independiente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{10} ;

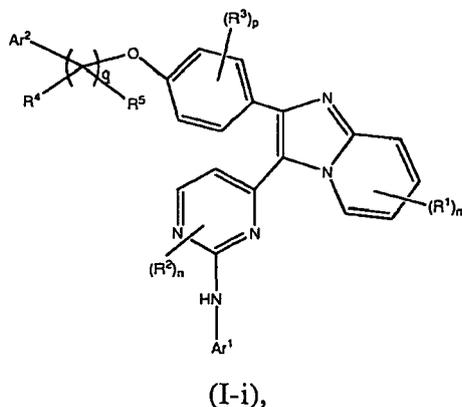
Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{10} ;

5 cada aparición de R^{10} es de manera independiente alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN, NO_2 , $-ORZ^1$, $-OC(O)RZ^2$, $-SRZ^1$, $-S(O)RZ^2$, $-S(O)_2RZ^2$, $-S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)C(O)RZ^2$, $-N(RZ^3)C(O)ORZ^2$, $-N(RZ^3)S(O)_2RZ^2$, $-N(RZ^3)C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-N(RZ^3)S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-C(O)RZ^1$, $-C(O)ORZ^1$, $-C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-ORZ^1$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-OC(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-SRZ^1$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-$
 10 $S(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)ORZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)S(O)_2RZ^2$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-N(RZ^3)S(O)_2N(RZ^3)(RZ^4)$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)RZ^1$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)ORZ^1$ o $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)N(RZ^3)(RZ^4)$,

cada aparición de RZ^1 , RZ^3 y RZ^4 , es, cada una, de manera independiente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y cada aparición de RZ^2 es de manera independiente alquilo o haloalquilo.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



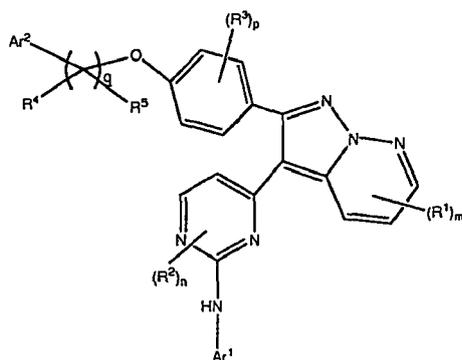
25 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n , p , c , Ar^1 y Ar^2 son tal como se expone en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la fórmula (I-i), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la fórmula (I-i), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 y Ar^1 son fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la fórmula (I-i), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido y Ar^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-ii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



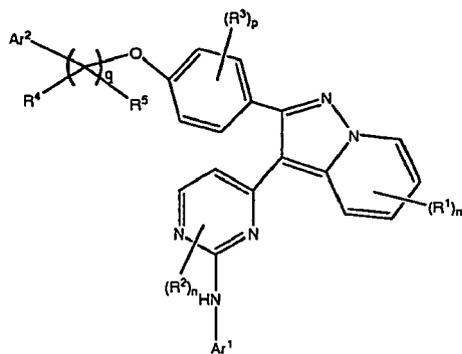
(I-ii),

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n , p , c , Ar^1 y Ar^2 son tal como se expone en la reivindicación 1.

5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene la fórmula (I-ii), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene la fórmula (I-ii), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 y Ar^1 son fenilo opcionalmente sustituido.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



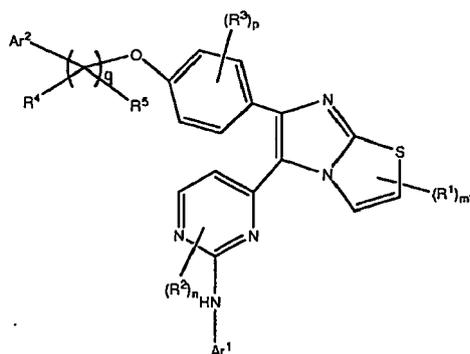
(I-iii),

15 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n , p , c , Ar^1 y Ar^2 son tal como se expone en la reivindicación 1.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 que tiene la fórmula (I-iii), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 que tiene la fórmula (I-iii), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 y Ar^1 son fenilo opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-iv) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



(I-iv),

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m', n, p, c, Ar¹ y Ar² son tal como se expone en la reivindicación 1.

5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que tiene la fórmula (I-iv), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar² es fenilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que tiene la fórmula (I-iv), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar² y Ar¹ son fenilo opcionalmente sustituido.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de entre el grupo que consiste en

- 15 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 3-[[4-(2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 20 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-fenilpirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 25 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 30 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 35 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[4-(1-feniletoksi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 40 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;
 2-{4-[[4-(2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il]etanol};
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]pirimidin-2-amina;
 45 2-[[3-[[4-(2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino]fenil](etil)amino]etanol};
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 50 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2-amina;

- 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina;
2-[[2-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-etil](metil)amino]etanol;
- 5 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina;
- 10 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina;
2-((4-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il)etanol;
1-((4-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}-amino)-2-metilpropan-2-ol;
- 15 N¹-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metoxibenceno-1,4-diamina;
2-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il}etanol;
2-[[4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil](metil)amino]etanol;
- 20 4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-etilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-tiomorfolin-4-ilfenil)-pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-3-metoxifenil}-glicina;
- 25 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-piperidin-1-iletel)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[2-metoxi-4-(4-tiomorfolin-4-il)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2-amina;
- 30 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-piperidin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletel)fenil]-pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{5-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxifenil}-pirimidin-2-amina;
- 35 N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina;
N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina;
N-(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-2-amina;
- 40 2-[[3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxibencil](metil)amino]etanol;
N¹-(4-{4-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}-N²,N²-dimetilglicinamida;
- 45 N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida;
N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
- 50 1-{3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]bencil}pirrolidin-3-ol;
N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil)-N²,N²-dimetilglicinamida;
N¹-(3-[(4-{2-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoxifenil)-N²,N²-dimetilglicinamida;
- 55 4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-5-tiomorfolin-4-ilfenil)-pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-metoxifenil]-pirimidin-2-amina;
- 60 4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]pirazolo[1,5-b]piridazin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{2-[4-(benciloxi)fenil]-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-fenilpirimidin-2-amina;
- 65 4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
4-{6-[4-(benciloxi)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-pirimidin-2-amina;
N¹-(4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina-4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-
metoxifenil}pirimidin-2-amina; y
4-{6-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina.

- 5
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10
18. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero mediante la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la reivindicación 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15
19. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la disminución de volumen tumoral en un mamífero mediante la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la reivindicación 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
20. El compuesto de la reivindicación 18 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero donde el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de estómago o cáncer de tiroides.
- 25
21. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero mediante la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la reivindicación 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia.