(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 841**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11730003 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2593451**

(54) Título: **Imidazo[1,2-a]pirimidinas y -piridinas sustituidas**

(30) Prioridad:

13.10.2010 US 392779 P
12.07.2010 EP 10169205

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2015

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es:

INCE, STUART;
HAEGEBARTH, ANDREA;
POLITZ, OLIVER;
NEUHAUS, ROLAND;
BÖMER, ULF y
SCOTT, WILLIAM

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 552 841 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

Imidazo[1,2-a]pirimidinas y -piridinas sustituidas

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a compuestos de imidazo[1,2-a]pirimidinas e imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas, a un procedimiento para su producción, y a su uso.

Antecedentes técnicos conocidos

El cáncer es la segunda causa más prevalente de muerte en los Estados Unidos de América, provocando 450.000 muertes por año. Aunque se han realizado progresos sustanciales en la identificación de algunas de las causas ambientales y hereditarias más probables de cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas contra el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con el crecimiento/la proliferación desregulada.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge tras un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia/resistencia potenciada frente a la apoptosis y un potencial de proliferación ilimitado. Por lo tanto, se prefiere desarrollar fármacos para la terapia contra el cáncer abordando características distintas de tumores establecidos.

Una ruta que se demostrado que media señales de supervivencia importantes para células de mamífero comprende tirosina cinasas receptoras como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Tras la activación de los mismos por ligandos, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)/Akt proteína cinasa es fundamental para el control del crecimiento, proliferación y supervivencia celulares, conduciendo la progresión de tumores. Por lo tanto, dentro de la clase de las cinasas de señalización específicas de serina-treonina, Akt (proteína cinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKBα), Akt2 (PKBβ y Akt3 (PKBγ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt se activa principalmente de un modo dependiente de Pi3-cinasa, y la activación se regula mediante el supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que actúa esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K.

La ruta de Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia), y está implicada en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La ruta está frecuentemente sobreactivada en una amplia gama de entidades tumorales como carcinomas de mama y de próstata. El aumento de regulación puede ser debido a la sobreexpresión o activación constitutiva de tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que se encuentran en etapas anteriores de la ruta y están implicadas en su activación directa, o mutantes de ganancia o de pérdida de función de algunos de los componentes, como pérdida de PTEN. La ruta es seleccionada como objetivo por alteraciones genómicas que incluyen mutación, amplificación y reagrupamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta en el cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta de Pi3K/Akt desencadenan una cascada de sucesos biológicos, que conducen a la progresión, supervivencia, angiogénesis y metástasis tumoral.

La activación de Akt cinasas promueve una mayor absorción de nutrientes, convirtiendo a las células a un metabolismo dependiente de glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y a la proliferación celulares. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada es conduce a tumores malignos que presentan una conversión metabólica a glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). A ese respecto, se discute si la ruta Pi3K/Akt es fundamental para la supervivencia a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa o hipoxia.

Otro aspecto de la ruta de PI3K/Akt es proteger células de la muerte celular programada ("apoptosis"), por lo tanto y se considera que transduce una señal de supervivencia. Actuando como modulador de señalización antiapoptótica en células tumorales, la ruta de Pi3K/Akt, la propia Akt en particular, es una diana para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula diversas dianas, por ejemplo BAD, GSK3 o FKHRL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento celular. Esta ruta de Pi3K/Akt también tiene un papel importante en la resistencia de células tumorales a terapias contra el cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta de Pi3K/Akt, por lo tanto, podría inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas frente a agentes proapoptóticos.

La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, Camptotecina y Doxorrubicina. Dependiendo de antecedentes genéticos/factores moleculares de tumores, los inhibidores de Akt pueden inducir la muerte celular apoptótica también en monoterapia.

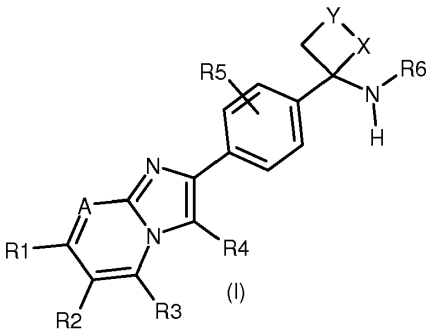
A partir del documento WO 2008/070016 se conocen inhibidores de Akt tricíclicos que se afirma que son inhibidores de Akt cinasas inespecíficos. No se describen datos para ningún compuesto específico. En los documentos WO 2009/021990, WO2010088177, WO2010104705, WO2010114780, WO2011033265, WO2011055115, se describen diferentes inhibidores de Akt. En una descripción reciente, Y. Li y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 y

referencias citadas allí) detallan la dificultad de encontrar inhibidores de Akt óptimos. La aplicación potencial de inhibidores de Akt en múltiples marcos de enfermedad, tales como, por ejemplo, cáncer, hace muy deseable la provisión de nuevos inhibidores de Akt mejorados frente a los disponibles actualmente.

Descripción de la invención

Una solución al problema anterior consiste en proporcionar inhibidores de Akt mejorados, por lo que los actuales compuestos tienen un perfil farmacocinético mejorado. Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de imidazo[1,2-a]pirimidina e imidazo[1,2-a]piridina sustituidas, que se describen con detalle más abajo, son inhibidores de AKT con un perfil farmacocinético mejorado.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -CO-(alquilo de C1-6), -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)NR8R9, -NH-C(O)R11, alquinilo de C2-6, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquileno de C1-6)-arilo, -(alquileno de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquileno de C1-6)-arilo, -O-(alquileno de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7)

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11, heteroarilo,

en el que dicho sustituyente puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-6,

R2 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)R11, -NH-C(O)NR8R9, -NHS$(O)_2$R11, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11, NH-(alquileno de C1-6)-O-(alquilo de C1-6),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

X es -CH$_2$-,

Y es -CH$_2$-, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino, alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6 saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con (=O)

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C3-7,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -CO-(alquilo de C1-3), -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)NR8R9, -NH-C(O)R11, alquinilo de C2-3, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquileno de C1-3)-arilo, -(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-6) -O-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-(heterociclilo de C3-6) -O-(alquileno de C1-3)-arilo, -O-(alquileno de C1-3)-(cicloalquilo de C3-6)

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11, heteroarilo,

en el que dicho sustituyente puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-3,

R2 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)R11, -NH-C(O)NR8R9, -NHS(O)$_2$R11, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11, -NH-(alquileno de C1-3)-O-(alquilo de C1-3),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

X es -CH$_2$-,

Y es -CH$_2$-, -CH(OH)-,

R8, R9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo de C3-6, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-3-amino, alcoxi de C1-3, o cicloalquilo de C3-6, o

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6 saturado o insaturado,

que está opcionalmente sustituido con (=O)

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R11 es alquilo de C1-3 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C3-6,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -CO-(alquilo de C1-6), C(O)OR10, CO(NR8R9), NR8R9, NH-C(O)NR8R9, NH-C(O)R11, alquinilo de C2-6, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7)

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano,-C(O)NR8R9, -C(O)OR10,

en el que dicho sustituyente puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-6,

R2 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), NR8R9, -NH-C(O)R11, -NH-C(O)NR8R9, -NHS(O)$_2$R11, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, alcoxi C1-6-ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, NH-(alquilo de C1-6)-O-(alquilo de C1-6),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alcoxi de C1-6,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o,

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6 saturado o insaturado,

que está opcionalmente sustituido con (=O)

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es alquilo de C1-4,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, CO(NR8R9), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, $-NHS(O)_2R11$,

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, heteroarilo,

en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, $-NHS(O)_2R11$,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, $-NHS(O)_2R11$,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C3-7,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, heteroarilo,

en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

X es -CH$_2$-,

Y es -CH$_2$-, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino, alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C3-7,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -CO-(alquilo de C1-3), -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)NR8R9, -NH-C(O)R11, alquinilo de C2-3, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C5-6, arilo, heteroarilo, -(alquileno de C1-3)-arilo, -(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-

(cicloalquilo de C5-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C5-6), -O-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-(heterociclilo de C5-6), -O-(alquileno de C1-3)-arilo, -O-(alquileno de C1-3)-(cicloalquilo de C5-6)

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11, heteroarilo,

en el que dicho sustituyente puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-3,

R2 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)R11, -NH-C(O)NR8R9, -NHS(O)$_2$R11, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C5-6, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11, NH-(alquil C1-3)-O-(alquilo de C1-3),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), cicloalquilo de C5-6, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, arilo, heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11,

X es -CH$_2$-,

Y es -CH$_2$-, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-(alquil C1-3-amino), alcoxi de C1-3, o cicloalquilo de C5-6, o

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C5-6 saturado o insaturado,

que está opcionalmente sustituido con (=O)

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R11 es alquilo de C1-3 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C5-6,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I)

en la que,

R1 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, hidroxi, cicloalquilo de C3-7, arilo,

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, arilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno, alquilo de C1-3, -(alquileno de C1-3)C(O)O(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)O(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)NH_2, -(alquileno de C1-3)C(O)NH_2, halógeno, hidroxi, ONa, alcoxi de C1-3, -O-ciclohexilo, -O-fenilo, -O-(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-[(alcoxi de C1-3)heteroarilo], -O-(alquileno de C1-3)NH_2, -O-(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-ciclopropano-C(O)NH_2, -O-(alquileno de C1-3)-CN, -O-(alquileno de C1-3)-C(O)O(alquilo de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-C(O)N(alquilo de C1-3)$_2$, -O-(alquileno de C1-3)-(heterociclilo), -heteroaril-(alcoxi de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-(heteroarilo)-(alcoxi de 1-3), cicloalquilo de C3-7, fenilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, halógeno), ciano, -C(O)(alquilo de C1-3), -C(O)OH,-C(O)O(alquilo de C1-3), -$CONH_2$, -C(O)NH(alquilo de C1-3), -C(O)NH-OH, -C(O)-heterocicilo, heteroarilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, (=O), alcoxi de C1-3), NH-C(O)-NH-(alquilo de C1-3), amino, NH-C(O)-(alquilo de C1-3), NH-C(O)-NH_2, N(alquilo de C1-3)-O-(alquilo de C1-3),

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-3, trifluorometilo, -(alquileno de C1-3)C(O)O-(alquilo de C1-3), alquenilo de C2-3, -(alquenileno de C2-3)C(O)O-(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)NH_2, -(alquileno de C1-3)-NH-(alquileno de C1-3)-O-(alquilo de C1-3), alcoxi de C1-3, -O-(alquileno de C1-3)-CN, -O-(alquileno de C1-3)-C(O)O-(alquilo de C1-3), hidroxi, halógeno, ciano, cicloalquilo de C3-7, fenilo, -C(O)(alquilo de C1-3), C(O)O(alquilo de C1-3), -$CONH_2$, -CONH-(alquilo de C1-3), C(O)-N(alquilo de C1-3), C(O)-NH-(alquileno de C1-3)F, C(O)-NH-(alquileno de C1-3)OH, C(O)-NH-(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), C(O)NH-cicloalquilo de C3-7, C(O)NH-(alquileno de C1-3)-cicloalquilo de C3-7, C(O)NH-OH, -(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), -CH(OH)-(alquilo de C1-3), -(alquileno de C1-3)OH, heteroarilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3), amino, NH-C(O)-(alquilo de C1-3), NH-C(O)-NH_2, NH-C(O)-NH-(alquilo de C1-3), NH-S(O)$_2$-(alquilo de C1-3),

R3 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, ciano, halógeno, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, -(alquileno de C1-3)-OH, C(O)O-(alquilo de C1-3), -$CONH_2$, cicloalquilo de C3-7, fenilo (el cual está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi de C1-3),

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-3, hidroxi, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-7, en el que alquilo de C1-3 está opcionalmente sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxi, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-7,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-3, o

R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado el cual está opcionalmente sustituido con (=O),

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en la que,

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, bromo, metoxi, etoxi, propiloxi, ciclohexiloxi, -O-fenilo, $-O-CH_2$-piridilo, $-O-CH_2$-metoxipiridilo, $-OCH_2CH_2NH_2$,$-OCH_2CH_2OCH_3$, hidroxi, ciclopropilo, fenilo, ciano, -CONR8R9, pirazol,

R2 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fenilo, -CONR8R9, $-CONHCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, ciano, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-CH_2OH$, -CONR8R9,

R8 es hidrógeno, metilo,

R9 es hidrógeno,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que,

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, $-(CH_2)_2C(O)OCH_3$, $-(CH=CH)C(O)OCH_3$, - $(CH=CH)C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, bromo, cloro, flúor, hidroxi ONa, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropoxi, -O-ciclohexilo, -O-fenilo,$-O-CH_2$-piridilo, $-O-CH_2$-metoxipiridilo, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, - $O-CH_2$-ciclopropano-$C(O)NH_2$, $-O-CH_2-CN$, $-O-CH_2-C(O)OCH_3$, $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-O-CH_2$-(pirrolidin-2-on-1-ilo), (2-metoxipiridin-5-ilo), $-O-CH_2$-(2-metoxipiridin-4-ilo), ciclopropilo, fenilo, 2-metilfenilo, 4-fluorofenilo, ciano, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, -C(O)NH-OH, -C(O)-pirrolidin-1ilo, 1-pirazolilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, tetrazol-4-ilo, $NH-C(O)-NHCH_3$, 1H-piridin-2-on-1ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-metoxi-piridin-5-ilo, amino, $NH-C(O)-CH_3$, $NH-C(O)-NH_2$, $N(CH_3)-OCH_3$,

R2 es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, $-(CH_2)_2C(O)OCH_3$, vinilo, $-(CH=CH)C(O)OCH_3$, $-(CH=CH)C(O)NH_2$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-O-CH_3$, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-CN$, $-O-CH_2-C(O)OCH_3$, hidroxi, bromo, cloro, flúor, ciano, ciclopropilo, fenilo, $-C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$,$-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $C(O)-N(CH_3)_2$, $C(O)-NH-(CH_2)_2F$, $C(O)-NH-(CH_2)_2OH$, $C(O)-NH-(CH_2)_2OCH_3$, C(O)NH-ciclopropilo, $C(O)NH-CH_2$-ciclopropilo, C(O)NH-OH, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, tetrazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, amino, $NH-C(O)-CH_3$, $NH-C(O)-NH_2$, $NH-C(O)-NH-CH_3$, $NH-S(O)_2-CH_3$,

R3 es hidrógeno, metilo,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, vinilo, metoxi, etoxi, $-CH_2OH$, $C(O)OC_2H_5$, $-CONH_2$, ciclopropilo, 4-fluorofenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-metoxi-piridin-5-ilo, pirazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, indazol-6-ilo,

R8 es hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, ciclopropilo, en el que metilo, etilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de flúor, hidroxi, metoxi, ciclopropilo,

R9 es hidrógeno, metilo,

o

R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, el cual está opcionalmente sustituido con (=O),

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en la que,

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, bromo, metoxi, etoxi, propiloxi, ciclohexiloxi, -O-fenilo, $-O-CH_2$-piridilo, $-O-CH_2$-metoxipiridilo, $-OCH_2CH_2NH_2$,$-OCH_2CH_2OCH_3$, hidroxi, ciclopropilo, fenilo, ciano, $-CONH_2$, pirazol,

R2 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fenilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, ciano, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-CH_2OH$, -CONH2,

R8 es hidrógeno, metilo,

R9 es hidrógeno,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en la que,

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, bromo, metoxi, etoxi, propiloxi, ciclohexiloxi, -O-fenilo, $-O-CH_2$-piridilo, $-O-CH_2$-metoxipiridilo, $-OCH_2CH_2NH_2$,$-OCH_2CH_2OCH_3$, hidroxi, ciclopropilo, fenilo, ciano, $-CONH_2$, pirazol,

R2 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fenilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, ciano, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-CH_2OH$, -CONH2,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I)

en la que,

R1 es hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi, ciclopropilo, fenilo,

R2 es hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, ciano, fenilo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,7-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-7-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,6-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,

1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,

1-[4-(3-fenil-7-propoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(cis-1-amino-3-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente, seleccionados del grupo que consiste en:

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo,

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

1-[4-(8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo,

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

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

Metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(6-metoximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-metanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il}-metanol,

1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(8-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

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

1-{4-[3-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

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

1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(2-metoxi-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-isopropoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-ciclohexiloxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-fenoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

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

1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico,

1-{4-[7-(2-amino-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ol,

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,

En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,7-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-7-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,6-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,

1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,

1-[4-(3-fenil-7-propoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo,

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

1-[4-(8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo,

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

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

Metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(6-metoximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-metanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il}-metanol,

1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(8-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

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

1-{4-[3-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

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

1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(2-metoxi-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-isopropoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-ciclohexiloxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-fenoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-{4-[7-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

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

1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico,

2-[4-(cis-1-amino-3-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,

1-{4-[7-(2-amino-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ol,

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) como se describen en los ejemplos según se caracterizan por sus nombres en el título como se reivindican en la reivindicación 5 y sus estructuras, así como las subcombinaciones de todos los restos descritos específicamente en los compuestos de los ejemplos.

Un aspecto de la presente invención son los compuestos descritos en los ejemplos, así como los intermedios como se usan para su síntesis.

Un aspecto de la invención es el intermedio (II) en el que Rx = -C(O)OtBu, Ry = H

Otro aspecto de la invención es el intermedio III en el que todos los restos se definen como en las reivindicaciones 1-4.

Si realizaciones de la invención como se describen aquí se refieren a compuestos de fórmula (I), se entiende que esas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) como se describen en las reivindicaciones y los ejemplos.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano,-C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, 1-6C-alkoxi.

Aún otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que R1 es halógeno, ciano o CO(NR8R9).

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, alquilo de C1-6-, alcoxi de C1-6, hidroxi, cicloalquilo de C3-7, fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi, ciclopropilo, fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

R1 es etilo, bromo, etoxi, propiloxi, ciclohexiloxi, -O-fenilo, -O-piridiilo, - O-CH2-(metoxi-piridilo), -OCH2-CH2-NH2, -O-CH2-CH2-O-CH3, ciano,-C(O)NH2, pirazol.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, ciclopropilo, fenilo, bromo, metoxi, etoxi, propiloxi, ciclohexiloxi, -O-fenilo, -O-piridiilo, -O-CH2-(metoxi-piridilo), -OCH2-CH2-NH2, -O-CH2-CH2-O-CH3, ciano, -C(O)NH2, pirazol.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, heteroarilo,

en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano,-C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo, están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano,-C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, arilo,

en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, arilo,

en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con halógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6-, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, ciano, fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

R2 es etilo, hidroxi, bromo, -C(O)NH2, -C(O)NHCH3, -CH2-O-CH3, -CH(OH)CH3, -CH2OH.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según la reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

R2 es hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, ciano, fenil etilo, hidroxi, bromo, -C(O)NH2, -C(O)NHCH3, -CH2-O-CH3, -CH(OH)CH3, - CH2OH.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R3 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R3 es alquilo de C1-6, preferiblemente metilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C1-6, halógeno, ciano.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R4 es fenilo, opcionalmente sustituido con flúor.

En otra realización de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R4 es un resto de fenilo no sustituido.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R5 es hidrógeno, halógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R5 es hidrógeno, o flúor.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R5 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R6 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

A es N, C(R7).

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A es -CH2-.

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A es N.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R7 es hidroxi, C(O)OR10,), cicloalquilo de C3-7, o un grupo seleccionado de alquenilo de C2-6, arilo, heteroarilo.

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R7 es hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), arilo, en el que dichos alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, arilo, están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano,-C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R7 es hidrógeno, ciano, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CH2OH,-C(O)NH2.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R7 es ciano, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CH2OH, -C(O)NH2.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R7 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R8/R9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo de C3-7 o alcoxi de C1-6, en los que el grupo alcoxi de C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7 o,

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6, saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con (=O)

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R8 hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo de C3-7 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7 y R9 es hidrógeno o,

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6, saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con (=O)

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6, saturado o insaturado, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, especialmente los anillos como se describen en los ejemplos.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R8 es hidrógeno o metilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R9 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

X es $-CH_2-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

X es $-CH_2-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

Y es $-CH_2-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R8, R9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R11 es alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi o cicloalquilo de C3-7.

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R6 es hidrógeno y R5 es hidrógeno.

En otra realización de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R6 es hidrógeno, R5 es hidrógeno y R4 es un resto de fenilo no sustituido.

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R5 es hidrógeno y R4 es un resto de fenilo no sustituido.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R6 es hidrógeno, R5 es hidrógeno y R4 es un resto de fenilo no sustituido, y A es N.

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que, de R1, R2, R3 y R7, al menos dos de ellos no son hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R2 y R7 no son hidrógeno, R2 es preferiblemente alcoxi de C1-3, C(O)NR8R9, R7 halógeno, alcoxi de C1-3, heterociclilo.

Otra realización de la invención son los compuestos de las reivindicaciones como se describen en la sección de Reivindicaciones, en el que las definiciones están limitadas según las definiciones preferidas o más preferidas como se describen más abajo, o restos descritos específicamente de los compuestos ejemplificados y sus subcombinaciones.

Definiciones

Excepto que se defina de otro modo en las reivindicaciones, los constituyentes definidos más abajo pueden estar sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, ciano, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, (=O), -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)$_2$R11. Un constituyente alquílico que esté sustituido más veces con halógeno incluye también un resto alquílico completamente halogenado, tal como por ejemplo CF3.

En el caso de que un constituyente esté compuesto de más de una parte, por ejemplo –O-(alquilo de C1-6)-cicloalquilo de C3-7, la posición de un posible sustituyente puede estar en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guión al comienzo del constituyente marca el punto de unión al resto de la molécula. En el caso de que un anillo esté sustituido, el sustituyente podría estar en cualquier posición adecuada del anillo, también en un átomo de nitrógeno anular.

La expresión “que comprende”, cuando se usa en la memoria descriptiva incluye “que consiste en”.

Si se hace referencia a “como se menciona anteriormente” o “mencionado anteriormente” dentro de la descripción, se hace referencia a cualquiera de las descripciones realizada en la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores.

“Adecuado” en el sentido de la invención significa químicamente posible a obtener mediante métodos dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica.

“Alquilo de C1-6” es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, n propilo, iso-propilo, n butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, preferiblemente 1-4 átomos de carbono (alquilo de C1-4), más preferiblemente 1-3 átomos de carbono (alquilo de C1-3). Otros constituyentes alquílicos mencionados aquí que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se menciona anteriormente teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena. Aquellas partes de los constituyentes que contienen una cadena alquílica como un resto formador de puentes entre otras dos partes del constituyente, que habitualmente se denominan un resto de “alquileno”, se definen en línea con la definición anterior para alquilo, incluyendo la longitud preferida de la cadena, por ejemplo metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, isobutileno, terc-butileno.

“Alquenilo de C2-6” es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

“Alquinilo de C2-6” es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales but-2-inilo, but-3-inilo (homopropargilo), prop-1-inilo, 1-metilprop-2-inilo (1-metilpropargilo), prop-2-inilo (propargilo) y etinilo.

Los radicales “mono- o di-alquil C1-4-amino” contienen, además del átomo de nitrógeno, independientemente uno o dos de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Los ejemplos son el radical metilamino, el etilamino, el isopropilamino, el dimetilamino, el dietilamino y el diisopropilamino.

“Halógeno”, dentro del significado de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor; preferiblemente, “halógeno” dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor; en el caso de que se necesite un átomo de halógeno como grupo saliente en la síntesis, se prefiere yodo o bromo.

“Haloalquilo de C1-4” es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo de C1-C4 parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo, en el que se prefieren fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que los grupos alquilo de C1-C4 parcial o completamente fluorados están englobados por el término haloalquilo de C1-4.

“Alcoxi de C1-6” representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

“Cicloalquilo de C3-7” representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente ciclopropilo.

“Cicloalquil C3-7-oxi” o “-O-(cicloalquilo de C3-7)” representa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, preferiblemente ciclopropiloxi.

"-O-(alquileno de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7)" representa, por ejemplo, -O-CH2-ciclopropilo, -O-CH2-CH2-ciclopropilo, -O-CH2-ciclobutilo, -O-CH2-CH2-ciclobutilo, -O-CH2-ciclopentilo, -O-CH2-CH2-ciclopentilo, -O-CH2-ciclohexilo, -O-CH2-CH2-ciclohexilo.

"Heterociclilo de C3-7", o "heterociclilo" representa un radical heterocíclico no aromático, mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, que contiene 4 a 10, preferiblemente 4 a 7, átomos anulares, y hasta 3, preferiblemente hasta 2, heteroátomos y/o hetero grupos de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO_2. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados y, excepto que se señale de otro modo, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, hidroxi, flúor o (=O), en el que el alquilo de C1-4 puede estar además opcionalmente sustituido con hidroxi, y el átomo de oxígeno enlazado doblemente conduce a un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono del anillo heterociclilo en cualquier posición adecuada. Radicales heterocíclicos particularmente preferidos son los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie que consiste en O, N y S. Se pueden mencionar los siguientes a título de ejemplo y de preferencia: oxetanilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 3,3-difluoroazetidinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, N-(2-hidroxietil)-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, homopiperazinilo, N-metil-homopiperazinilo.

En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de C3-6, la expresión "anillo heterocíclico de C3-6" incluye todos los anillos heterocíclicos no arílicos saturados o insaturados que contienen 4 a 7 átomos anulares y que tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El anillo heterocíclico de C3-6 puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 hidroxi, flúor, o (=O) - estando un átomo de oxígeno conectado vía un doble enlace a un átomo de carbono del anillo, formando así un grupo carbonilo que puede estar situado junto al átomo de nitrógeno dando como resultado un resto de lactama o en cualquier otro átomo de carbono del anillo, en el que el alquilo de C1-4 puede estar opcionalmente sustituido además con hidroxi. Los ejemplos preferidos son azetidina, 3-hidroxiazetidina, 3-fluoroazetidina, 3,3-difluoroazetidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 3-hidroxipirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-hidroxipiperidina, 3-fluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, 1H-piridin-2-ona, piperazina, N-metil-piperazina, N-(2-hidroxietil)-piperazina, morfolina.

El término "heterocicliloxi o –O-heterociclilo" representa los mismos restos heterocíclicos como se definen para el termino heterociclilo, en el que un átomo de carbono en el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula. Los restos heterocíclicos preferidos no están sustituidos, o pueden estar opcionalmente sustituidos en un átomo de nitrógeno anular con un sustituyente seleccionado de alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4.

El término "-O-(alquilo de C1-6)-heterociclilo" o "-O-(alquileno de C1-6)-heterociclilo" representa los mismos restos heterociclílicos como se definen para el término heterociclilo en los que el anillo está conectado vía un espaciador de –O-(alquilo de C1-6) al resto de la molécula. Los restos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno anulares están conectados preferiblemente al espaciador de –O-(alquilo de C1-6) vía uno de los átomos de nitrógeno anulares.

"Arilo" representa un radical carbocíclico aromático mono- o bicíclico que tiene, como regla, 6 a 10 átomos de carbono; a título de ejemplo, fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo. El resto arilo puede estar sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con hidroxi, halógeno, ciano, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, $-NHS(O)_2R11$. En una realización de la invención, si el resto fenilo fuese un sustituyente, no está sustituido, o está sustituido solamente una vez.

El término "-(alquilo de C1-6)-arilo" o "-(alquileno de C1-6)-arilo" representa un radical arilo como se define anteriormente, que está conectado al resto de la molécula vía una cadena de alquilo lineal o ramificada, preferiblemente $-(CH_2)$-arilo, o $-(CH_2CH_2)$-arilo. Se prefiere particularmente bencilo.

El término "ariloxi" o "-O-arilo" representa los mismos restos arilo como se definen para el término arilo, en el que el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "-O-(alquilo de C1-6)-arilo" o "-O-(alquileno de C1-6)-arilo" representa los mismos restos arilo como se definen para el término arilo, en el que el anillo está conectado vía un espaciador de -O-(alquilo de C1-6) al resto de la molécula. Los espaciadores de -O-(alquilo de C1-6) preferidos, en este contexto, son $-O-(CH_2)-$, o $-O-(CH_2CH_2)-$. Se prefiere particularmente benciloxi.

El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico, o un resto aromático bicíclico condensado que comprende, sin estar restringido a ello, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y

oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, así como los sistemas anulares condensados tales como, por ejemplo, ftalidilo-, tioftalidilo-, indolilo-, isoindolilo-, dihidroindolilo-, dihidroisoindolilo-, indazolilo-, benzotiazolilo-, benzofuranilo-, benzimidazolilo-, benzoxazinonilo-, quinolinilo-, isoquinolinilo-, quinazolinilo-, quinoxalinilo-, cinolinilo-, ftalazinilo-, 1,7- o 1,8-naftiridinilo-, cumarinilo-, isocumarinilo-, indolizinilo-, isobenzofuranilo-, azaindolilo-, azaisoindolilo-, furanopiridilo-, furanopirimidinilo-, furanopirazinilo-, furanopiidazinilo-; el sistema anular condensado preferido es indazolilo. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

El término “-(alquilo de C1-6)-heteroarilo” representa un radical heteroarilo como se define anteriormente que está conectado al resto de la molécula vía una cadena de alquilo lineal o ramificada, preferiblemente -(CH_2)-heteroarilo, o -(CH_2CH_2)-heteroarilo, en el que se prefiere particularmente -(CH_2)-heteroarilo.

El término “heteroariloxi” o “-O-heteroarilo” representa los mismos restos heteroarilo como se definen para el término heteroarilo, en el que el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término “-O-(alquileno de C1-6)-heteroarilo” representa los mismos restos heteroarilo como se definen para el término heteroarilo, en el que el anillo está conectado vía un espaciador de -O-(alquilo de C1-6) al resto de la molécula.

La expresión “espciador de -O-(alquileno de C1-6)” puede variar en el sentido de la invención para que tenga una cadena de alquileno que tiene de 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 átomos de carbono.

El grupo NR8R9 incluye, por ejemplo, NH2, N(H)CH3, N(CH3)2, N(H)CH2CH3 y N(CH3)CH2CH3. En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de C3-6, la expresión “anillo heterocíclico de C3-6” se define anteriormente. Se prefieren especialmente pirrolidin-2-ona, 1H-piridin-2-ona.

El grupo NH(CO)R11 incuye, por ejemplo, NH(CO)CH3, NH(CO)C2H5, NH(CO)C3H7, NH(CO)CH(CH3)2.

El grupo $NHS(O)_2R11$ incluye, por ejemplo, NHS(O)2CH3, NHS(O)2C2H5, NHS(O)2C3H7, NHS(O)2CH(CH3)2.

El grupo C(O)NR8R9 incluye, por ejemplo, C(O)NH2, C(O)N(H)CH3, C(O)N(CH3)2, C(O)N(H)CH2CH3, C(O)N(CH3)CH2CH3 o C(O)N(CH2CH3)2. En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de C3-6, la expresión “anillo heterocíclico de C3-6” se define anteriormente.

El grupo C(O)OR10 incluye, por ejemplo, C(O)OH, C(O)OCH3, C(O)OC2H5, C(O)C3H7, C(O)CH(CH3)2, C(O)OC4H9, C(O)OC5H11, C(O)OC6H13; para C(O)O(alquilo de C1-6), la parte alquílica puede ser lineal o ramificada.

En general, y excepto que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas sus formas isómeras posibles, por ejemplo sus isómeros posicionales. De este modo, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluyen tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se señala aquí, pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, una o más veces, independientemente entre sí, en cualquier posición. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En el caso de R1 o R2, se entiende que los grupos seleccionados de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, (=O), -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -$NHS(O)_2R11$, heteroarilo.

Preferiblemente, los grupos -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo no están sustituido en la parte de alquilo de C1-6, o la parte de alquilo de C1-6 está opcionalmente sustituida con uno o dos átomos de flúor.

Los grupos heteroarílico, heteroarilénico, o heterocíclico mencionados aquí pueden estar sustituidos con sus sustituyentes dados o grupos moleculares precursores, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno anular sustituible. De forma análoga, se

entiende que es posible que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo se una al resto de la molécula vía cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. Excepto que se señale de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias insatisfechas mencionado aquí tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Excepto que se señale de otro modo, los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino (-N=) cuaternizables pueden no estar preferiblemente cuaternizados en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino por los sustituyentes o grupos moleculares precursores mencionados.

En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención, la expresión “perfil farmacocinético” significa un solo parámetro o una combinación de los mismos, incluyendo permeabilidad, biodisponibilidad, exposición, y parámetros farmacodinámicos tales como duración, o magnitud del efecto farmacológico, según se miden en un experimento adecuado. Los compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados se pueden usar, por ejemplo, en dosis menores para lograr el mismo efecto, pueden lograr una duración de acción más prolongada, o pueden lograr una combinación de ambos efectos.

Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y las sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos según la invención que incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarboxílicos.

Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfates, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas de NH_3 o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperindina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, solubles en agua.

Según la persona experta en la técnica, los compuestos de fórmula (I) según esta invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) según esta invención, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) según esta invención.

El término “combinación” en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y puede estar como una combinación fija, una combinación no fija, o kit de partes.

Una “combinación fija” en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o “kit de partes” se usa en la presente invención como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes se pueden administrar por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.

El término “antineoplásicos (quimioterapéuticos)” incluye, pero no se limita a, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Thiotepa Lederie®), Melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®),

satraplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimitóticos/inhibidores de tubulina, tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorrelbina), taxanos tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos (como la formulación de nanopartículas Abraxane® con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o Sagopilona; (iv) inhibidores de topoisomerasas, tales como antraciclinas (ejemplificados por Doxorrubicina / Adriblastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificado por Etopósido / Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificados por Irinotecán / Camptosar® o Topotecán / Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilcitosina / Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®); y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

La expresión “antineoplásico específico de la diana” incluye, pero no se limita a, (i) inhibidores de cinasas, tales como por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®), OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o, véase también a continuación, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores del proteasoma, tales como PS-341 / Bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetilasa como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipéptido / FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA / PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de selección de dianas vasculares (VTAs) como fosfato de combretastina A4 o AVE8062 / AC7700 y fármacos anti-angiogénicos como los anticuerpos anti-VEGF, tales como Bevacizumab (Avastin®) o inhibidores de tirosina cinasas KDR tales como PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/ Cetuximab (Erbitux®), Avastina (véase anteriormente) o Panitumumab (Vectibix®), así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) sustancias terapéuticas a base de oligonucleótidos como G-3139 / Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor de tipo Toll / TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR 7/8 como Resiquimod, así como ARN inmunoestimulador como los agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) terapéutica hormonal tal como anti-estrógenos (por ejemplo, Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, Femara, Arimedex o Aromasin).

Otros “antineoplásicos específicos de la diana” incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido todo-trans-retinoico (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa tales como 5-Aza-2’-deoxicitidina (Decitabina, Dacogen®) y 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón α2 o interferón-γ, antagonistas de bcl2 (por ejemplo, ABT-737 o análogos), agonistas de receptores de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas anti-DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor TRAIL como mapatumumab o lexatumumab).

Ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARRUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFÁN, CAMPAT, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOCUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORRUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORRUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOSINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARRUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFÁN, INFLIXIMAB, IRINOTECÁN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFÁN, PIRARRUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFÁN, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SAGOPILONA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA,

TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECÁN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZICUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINORRELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

Los compuestos según la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas estereoisómeras. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u opcionalmente isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo los de atropisómeros). La presente invención incluye por lo tanto enantiómeros, diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. De esas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros se pueden aislar formas estereoisómeras puras con métodos conocidos en la técnica, preferiblemente métodos de cromatografía, especialmente cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando fase aquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la relación, incluyendo los racematos.

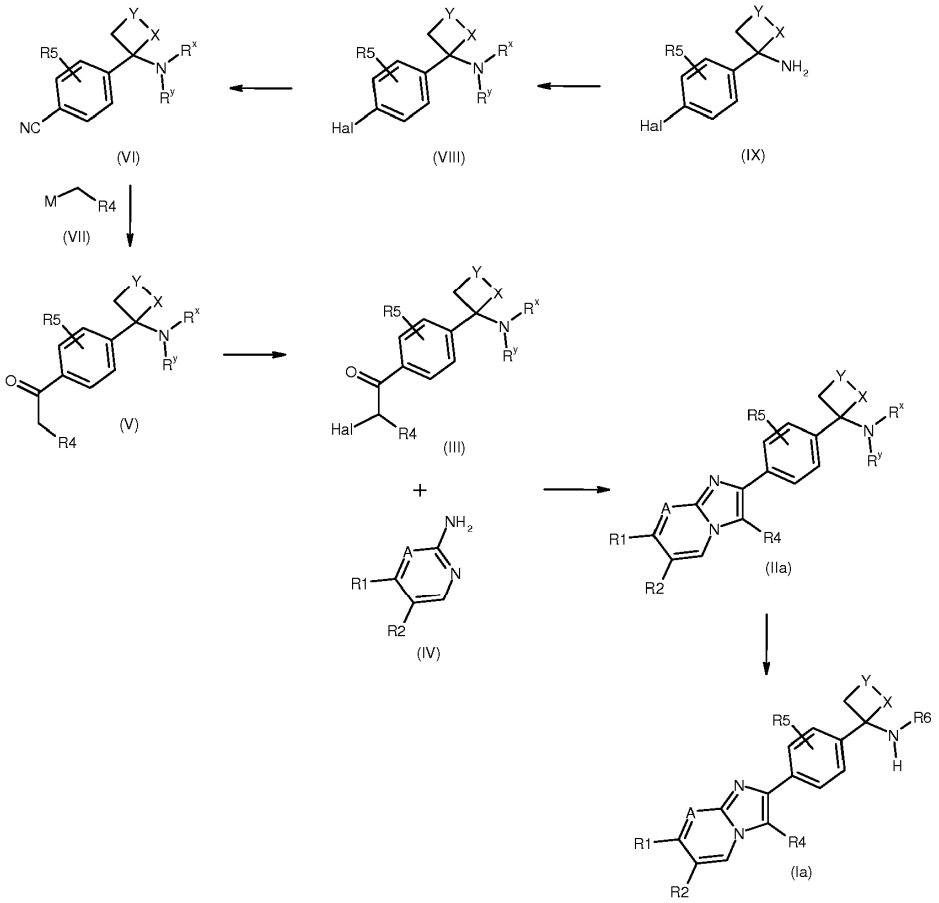
Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del alcance de la invención.

Además, los derivados de los compuestos de fórmula (I) y sus sales que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos) están cubiertos por la invención. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo mediante procesos metabólicos.

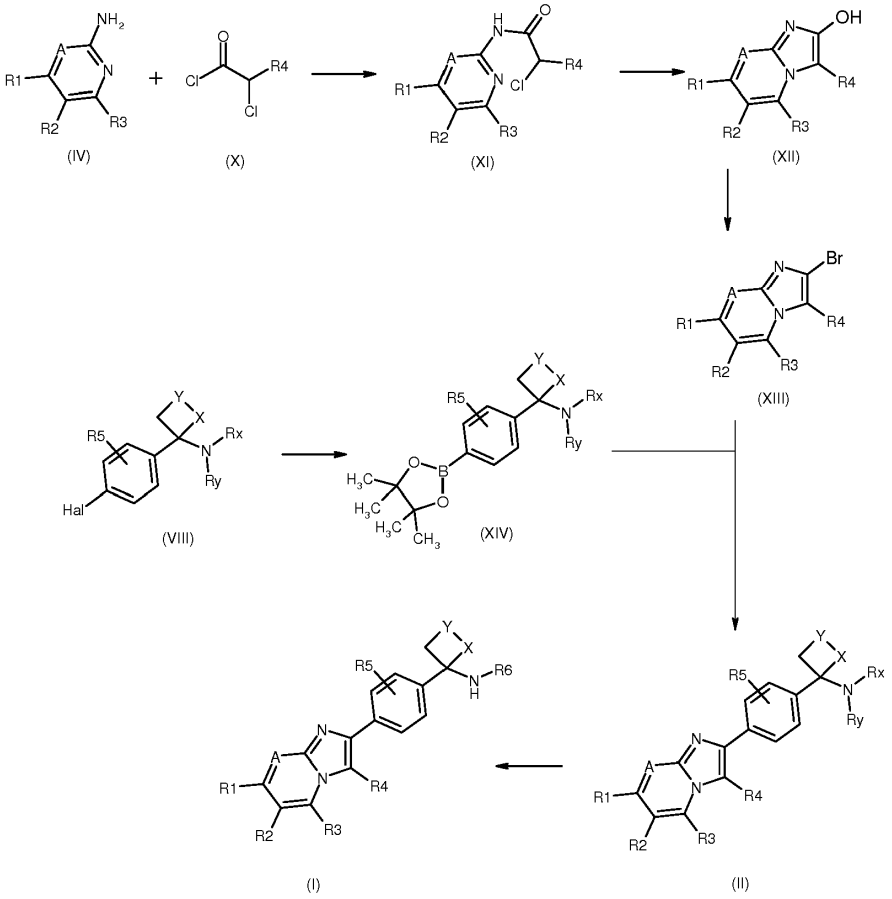
Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 como se describe más abajo, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermedios preferidos son los Ejemplos Intermedios como se describen más abajo.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según lo siguiente. Los compuestos según la invención se pueden preparar según los siguientes esquemas 1 o 2:

Esquema 1



Esquema 2



en los que A, X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos anteriormente y en las reivindicaciones, en los que Rx tiene el significado de R6 y también puede ser un grupo protector; Ry es H o un grupo protector, en los que Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico; Hal es un halógeno, preferiblemente Cl, Br, o I; M es un resto metálico, tal como -Li, -MgCl, -MgBr.

Los compuestos de fórmula (I) según el esquema 2 engloban compuestos de fórmula (Ia) según el esquema 1, así como también los compuestos de fórmula (II) según el esquema 2 engloban compuestos de fórmula (IIa) según el esquema 1.

Los compuestos de fórmula general (I)/(Ia) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (II)/(IIa). Ry puede ser opcionalmente R6, o un grupo protector, u otro precursor que requiera manipulación posterior. Por ejemplo, Rx en compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, -CO(OtBu). De este modo, en una realización especial de la invención, el grupo protector es un grupo Boc. La preparación de compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo así mediante el uso de una reacción de desprotección adecuada, tal como en el caso de un grupo Boc, condiciones ácidas de reacción, por ejemplo con una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a temperatura ambiente. Las sales de amonio resultantes se convierten habitualmente en las aminas libres usando, por ejemplo, bases conocidas por la persona experta, por ejemplo bicarbonato, bases amínicas tales como base de Hunig (diisopropiletilamina), hidróxido de sodio, amoniaco, o eluyendo los compuestos con metanol/amoniaco a partir de una columna Porapak™. Condiciones adicionales para desproteger el grupo Boc, o grupos protectores adicionales que pueden ser adecuados para uso en el bloqueo de la funcionalidad amino en compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000. De manera similar, cuando Ry no es H, entonces Ry es un grupo protector, tal como por ejemplo cuando Rx y Ry forman juntos un grupo protector cíclico tal como por ejemplo una ftalamida.

Además, los compuestos de fórmula general (II)/(IIa) pueden contener funcionalidad que se puede modificar, permitiendo así la introducción de la funcionalidad deseada en los grupos A, R1 o R2. Tales transformaciones incluyen oxidaciones, reducciones, sustituciones nucleófilas, sustituciones electrófilas, reacciones con radicales, o reacciones promovidas por metales, tales como reacciones de acoplamiento cruzado asistidas por metales, tales como por ejemplo reacciones de Suzuki, Stille, o Heck, o similares. De forma similar, los compuestos de fórmula

general (I) también se pueden modificar de esta manera para proporcionar compuestos adicionales según la invención, con tal de que las transformaciones no provoquen reacciones secundarias indeseadas en el grupo –NHR6.

Los compuestos de fórmula general (IIa) se pueden preparar a partir de una cetona intermedia de fórmula general (III) y una amina heterocíclica de fórmula general (IV), mediante el uso de una reacción de ciclación apropiada. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (IIa) se pueden preparar haciendo reaccionar (III) y (IV) en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DMF, etanol o isopropanol, a temperaturas elevadas de 50ºC a 150ºC. El uso de aditivos básicos tales como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o diisopropilamina, o aditivos tales como tamices moleculares, puede ser beneficioso.

Los compuestos de fórmula general (IV) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos en los ejemplos, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar mediante métodos análogos a los conocidos por la persona experta en la técnica.

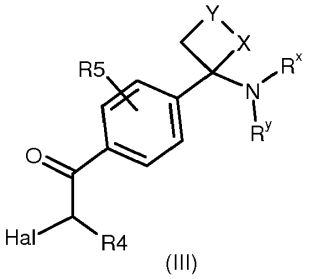
Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de una cetona de fórmula general (V) mediante uso de una reacción de halogenación apropiada. Por ejemplo, en el caso de que el halógeno sea Br, una reacción de bromación adecuada, tal como por ejemplo haciendo reaccionar una cetona de fórmula general (V) con perbromuro de hidrobromuro de piridinio en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas adecuadas, tales como por ejemplo de 0ºC a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (VI) usando métodos conocidos, tal como mediante adición de un reactivo organometálico adecuado (VII), en un disolvente adecuado, tal como disolventes etéreos, por ejemplo THF, a temperaturas bajas, por ejemplo de -78ºC a -10ºC, preferiblemente de -30ºC a -10ºC. Los reactivos organometálicos preferidos son por ejemplo reactivos de organomagnesio en los que M es –MgCl o –MgBr, más preferiblemente –MgCl.

Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIII) usando métodos conocidos, tal como mediante una reacción de cianación catalizada por paladio, usando un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], una fuente de ciano adecuada, tal como dicianuro de cinc, un disolvente adecuado, tal como DMF, con lo que DMF seca puede ser beneficiosa, y temperaturas elevadas, tal como hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a 80ºC.

Los compuestos de fórmula general (VIII) y (IX) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos más abajo, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar por métodos análogos a los conocidos por el experto en la técnica.

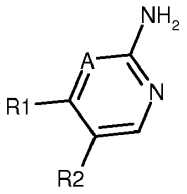
De este modo, un aspecto de la invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

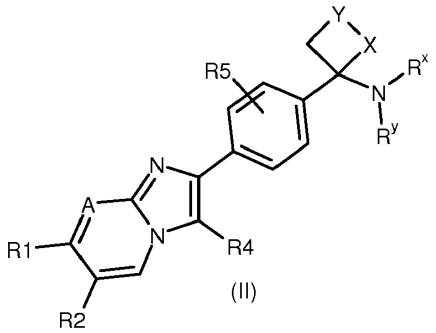
en la que R4, R5 y R6, X e Y tienen el significado según la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Halk es halógeno,

con un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

en la que R1, R2, R3 y A tienen el significado según la reivindicación 1, formando un compuesto de fórmula (II)

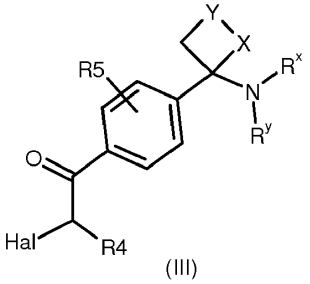


(II)

que opcionalmente se desprotege subsiguientemente para formar un compuesto de fórmula general (I).

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los Ejemplos.

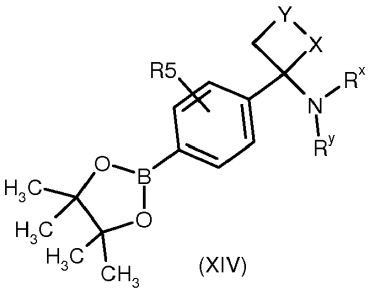
Otro aspecto de la invención es el intermedio de fórmula general (III)



(III)

en la que R4, R5 y R6, X e Y tienen el significado según la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Hal es halógeno, así como su uso para la producción de los compuestos de fórmula general (I).

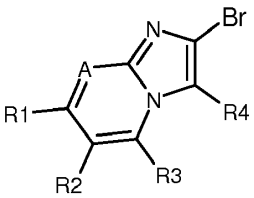
Otro aspecto de la invención es el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

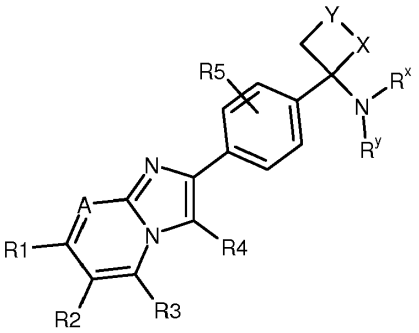
en la que R5, R6 y X e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, opcionalmente el grupo amino está así protegido,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

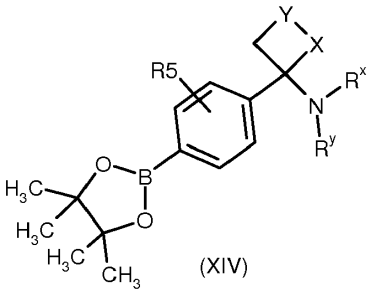


(XIII)

en la que R1, R2, R3, A y R4 tienen el significado como se define en la reivindicación 1, para obtener, opcionalmente después de desprotección, un compuesto de fórmula (I)



Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio de fórmula general XIV



(XIV)

en la que R5, R6 y X e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, así como su uso para la fabricación de compuestos de fórmula general (I).

Para ambos procedimientos descritos anteriormente, se prefiere que Rx sea R6 o un grupo protector y Ry sea hidrógeno o un grupo protector. En una realización de la invención, uno de Rx/Ry es un grupo protector y el otro es hidrógeno. Los grupos protectores especialmente preferidos son aquellos descritos en la sección experimental.

Es conocido para el experto en la técnica que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Groups Protecting, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida per se, por ejemplo separando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Las sales de este tipo se pueden transformar en su forma básica libre o ácida libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos para el experto en la técnica, o se pueden usar como sales en ensayos biológicos posteriores. Adicionalmente, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar completamente trazas de codisolventes, especialmente tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para proporcionar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la técnica reconocerá que son aceptables solvatos o complejos de inclusión para uso en ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un complejo de la presente invención según se aísla como se describe aquí no es necesariamente la única forma en la que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o base deseado, o al que se añada después el ácido o base deseado. El ácido o base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si está implicado un ácido o una base mono- o polifásica, y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales

farmacéuticamente no aceptables, que se puedan obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y las sales según la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y por separación de mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros por métodos conocidos para un experto en la técnica. Preferiblemente, las mezclas de diastereómeros se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas de enantiómeros se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminado el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico, y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos vía formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir mediante un intermedio. Los N-óxidos se pueden preparar tratando un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0ºC a 40ºC, por lo cual se prefiere en general temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar N-óxidos son habituales para el experto.

Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) según la invención se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención presentan propiedades farmacéuticas valiosas, que los hace comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta de Pi3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la ruta de PI3K/AKT es una etapa esencial hacia el inicio y mantenimiento de tumores humanos, y así, su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, es un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Para una revisión reciente, véase Garcia-Echeverria et al (Oncogene, 2.008, 27, 551-5526).

La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como se conocen por los expertos en la técnica, como un ejemplo, inhibición de fosforilación, inhibición de proliferación celular, inducción de apoptosis o quimiosensibilización.

Quimiosensibilización y términos análogos, en la presente invención, se usan como se conocen por los expertos en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de receptor de muerte y rutas de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y dirigidos a dianas, y finalmente terapia de radiación. Inducción de apoptosis y términos análogos según la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados de manera habitual para terapia.

Apoptosis en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la técnica. La inducción de apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de esta invención puede no acoplarse necesariamente con inhibición de proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de proliferación y/o inducción de apoptosis son específicas para células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad de proteína cinasas en células y tejidos, causando un desplazamiento hacia proteínas sustrato desfosforiladas y, como consecuencia funcional, por ejemplo la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización frente a fármacos contra el cáncer quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferida, la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt induce efectos celulares como se menciona aquí, sola o en combinación con fármacos estándar contra el cáncer citotóxicos

o dirigidos.

Además, se encontró que la inhibición de la ruta de señalización de AKT inhibe la neovascularización retiniana en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno, así como se demostró un uso terapéutico potencial de una inhibición de AKT sobre neovascularización coroidea (Wang et al., Acta Histochem. Cytochem. 44(2): 103-111, 2011; Yang et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS), abril 2009, Vol. 50, nº 4). Estos resultados conducen a la conclusión de que la inhibición de AKT podría proporcionar una terapia útil para enfermedades oculares asociadas a neovascularización ocular, como, por ejemplo, AMD, DM y retinopatía diabética.

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como seres humanos, que padecen trastornos hiperproliferativos, como cáncer.

La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o profilaxis, preferiblemente tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos responsables de la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, especialmente neoplasia maligna, incluyendo cáncer y los tipos de tumor como se describe más abajo.

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerígenas que son capaces de sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otro quimioestrés.

Así, los compuestos según la presente invención son útiles para tratar, aliviar o evitar enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe aquí, tales como, por ejemplo, para inhibir neoplasia celular.

Neoplasia en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la técnica. Una neoplasia benigna se describe por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anormalidades celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis de tumores en órganos distantes.

Los compuestos según la presente invención se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de neoplasia maligna. Ejemplos de neoplasia maligna tratables con los compuestos según la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se pueden ejemplificar por tumores de la mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos, y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes (“metástasis tumoral”). Los tumores hematológicos puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir, enfermedad no de Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con SIDA.

Se observa que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Algunos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario por sus propiedades de crecimiento agresivas. Estas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano, dando como resultado finalmente el fallo de la función del órgano asignada y la muerte.

La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de los tratamientos del cáncer estándar. Esta resistencia a los fármacos está ocasionada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está ocasionado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas, con PKB/Akt como una cinasa señalizadora clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización frente a sustancias quimioterapéuticas estándar o sustancias terapéuticas del cáncer específicas de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no está limitada a tratamiento de 1ª línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a sustancias quimioterapéuticas o a sustancias terapéuticas contra el cáncer específicas de la diana también son susceptibles de tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención se pueden usar junto con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos estándar para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

Los compuestos según la presente invención son adecuados para el tratamiento, prevención o alivio de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno como se describió anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, especialmente un cáncer que responde a la inhibición de la ruta

de Pi3K/Akt.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, profilaxis y/o alivio de una o más de las enfermedades mencionadas, preferiblemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferiblemente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, especialmente las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferiblemente tratar neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La invención se refiere además al uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad mediada por una función desregulada de una única proteína cinasa o múltiples proteína cinasas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.

La invención además se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, que incluye neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas y/o antineoplásicos específicos de la diana.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente al tratamiento con radiación de aquellas enfermedades mencionadas aquí, en particular cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades que responden a la terapia con inhibidores de proteína cinasas y diferentes de neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis, y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos, que son conocidos de por sí y son familiares para el experto en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, sellos, gránulos, cápsulas, comprimidos ovalados, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, micro-emulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como, por ejemplo, nanosuspensiones), geles, solubilizados o disoluciones (por ejemplo, disoluciones estériles), o encapsuladas en liposomas o como beta-ciclodextrina o complejos de inclusión de derivados de beta-ciclodextrina o similares, estando el contenido en compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95% y en los que, mediante la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de acción.

El experto en la técnica está familiarizado con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüento y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes,

solubilizantes (tales como, por ejemplo, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, agentes complejantes, promotores de la permeación, estabilizantes, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes de disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración aceptados en general disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefieren los suministros orales e intravenosos.

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para inhibidores de la ruta de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,01 a 4000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto promedio con un peso corporal de 70 kg. A este respecto, se ha de observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies tratadas, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo tratado, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar y la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica se puede administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1500 mg, lo más preferible 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica se puede adaptar a semanalmente, mensualmente o incluso administración más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal poco soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de antineoplásicos quimioterapéuticos y antineoplásicos específicos de la diana, por ejemplo, para tratar, prevenir o aliviar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según esta invención como único o únicos ingredientes activos y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, se pueden coadministrar opcionalmente agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según esta invención. Como se usa aquí, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se está tratando.

Los antineoplásicos mencionados aquí anteriormente como parejas de combinación de los compuestos según esta invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica es conocedor de la dosis o las dosis diarias totales y la forma o las formas de administración del agente o de los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo del agente combinado.

En la práctica de la presente invención, los compuestos según esta invención se pueden administrar en terapia de combinación por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados (tales como, por ejemplo, formas farmacéuticas unitarias combinadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias discretas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con una o más sustancias terapéuticas clásicas (agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana), en particular antineoplásicos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de, por ejemplo, los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente,

para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en terapia, tal como por ejemplo en terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, y, opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en terapia.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende:

a.) al menos un compuesto según esta invención formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y

b.) al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados aquí anteriormente, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto según esta invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un antineoplásico conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden a o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según esta invención y al menos un antineoplásico conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

La presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención con actividad inhibidora de la ruta de Pi3K/Akt.

Además, la presente invención se refiere además al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o aliviar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, en particular las enfermedades y tipos de tumores mencionados aquí.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí, junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.

Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación según esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos según esta invención y/o más de uno de los antineoplásicos conocidos en la técnica mencionados.

El primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se juntan subsiguientemente para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación; o envasados y presentados juntos como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes

según esta invención puede ser coincidente, es decir, los dos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como comprimido o cápsula y el otro se formula para, por ejemplo, administración intravenosa.

La cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntos una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o alivio de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de apoptosis, en particular una de esas enfermedades mencionadas aquí, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados aquí.

Además, se pueden usar compuestos según la presente invención en el tratamiento pre- o post-quirúrgico de cáncer.

Aún más, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapia de radiación.

Como apreciarán los expertos en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí, sino que cubre todas las modificaciones de esas realizaciones que están dentro del espiritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones anejas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, sin restringirla. Compuestos adicionales según la invención, de los cuales no se describe de manera explícita la preparación, se pueden preparar de una manera análoga.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos, y las sales de los mismos, representan realizaciones preferidas de la invención así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los restos del compuesto de la fórmula (I) como se describe por los ejemplos específicos.

El término “según”, dentro de la sección experimental, se usa en el sentido de que el procedimiento referido se tiene que usar “de manera análoga a”.

Parte experimental

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos de Intermedios y Ejemplos en tanto que no se explican dentro del cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se señalan tal como aparecen en los espectros; no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron usando AutoNom2000 como se implementa en ISIS Draw de MDL. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles, en vez de nombres generados por AutoNom2000.

Abreviatura	Significado
Boc	t-Butoxicarbonilo
br	ancho
CI	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DAD	detector de conjunto de diodos
DCM	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
Eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (ES)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (número de CAS 148893-10-1)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LC-MS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas

Abreviatura	Significado
m	multiplete
MS	espectrometría de masas
n-BuLi	n-Butil litio
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron ajustando la señal de DMSO a 2,50 ppm usando excepto que se señale de otro modo.
Porapak™	una columna de HPLC obtenible de Waters
q	cuartete
r.t. o rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (según se mide con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución

Otras abreviaturas tienen los significados habituales per se para el experto. Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención de ningún modo.

Ejemplos

Procedimientos clásicos de UPLC-MS

La UPLC-MS analítica se llevó a cabo usando el Método 1 de UPLC-MS, excepto que se señale de otro modo. Las masas (m/z) se dan a partir de la ionización de electropulverización de modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ES-).

Método 1 de UPLC-MS

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; Caudal 0,8 ml/min.; Temperatura: 60ºC; Inyección: 2 μl; Barrido DAD 210-400 nm, ELSD.

Método 2 de UPLC-MS

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; Caudal 0,8 ml/min.; Temperatura: 60ºC; Inyección: 2 μl; Barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Método 3 de UPLC-MS

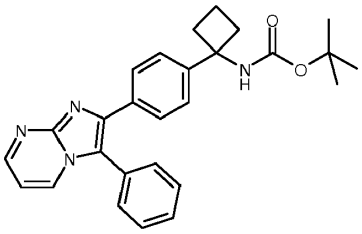
Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,05% ácido fórmico al, Eluyente B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; Gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; Caudal 0,8 ml/min.; Temperatura: 60ºC; Inyección: 2 μl; Barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Método 4 de UPLC-MS

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; Caudal 0,8 ml/min.; Temperatura: 60ºC; Inyección: 2 μl; Barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Ejemplos Intermedios

Ejemplo Intermedio Int-1-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Etapa 1: éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-carbámico

La base libre de hidrocloruro de [1-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-amina comercialmente disponible [CAS 1193389-40-0] (8,99 g, 34,24 mmoles) se preparó según lo siguiente: se recogieron (8,99 g, 34,24 mmoles) de la sal de hidrocloruro en DCM, y se lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso y agua, y la porción orgánica se comprobó y se concentró.

La amina bruta se recogió en THF seco (120 ml) y diisopropiletilamina (17,62 ml, 102,71 mmoles) en nitrógeno, y se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (8,22 g, 37,66 mmoles) en THF (20 ml). La reacción se agitó a rt toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica extraída se lavó con salmuera y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título.

Como alternativa, el compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir de (4-bromo-fenil)-acetonitrilo comercialmente disponible.

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclobutil]-carbámico

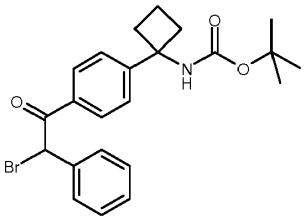
El compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir de éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-carbámico.

Como alternativa, el éster terc-butílico del ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclobutil]-carbámico (CAS 1032349-97-5) se puede obtener comercialmente.

Etapa 3: éster terc-butílico del ácido [1-(4-fenilacetil-fenil)-ciclobutil]-carbámico

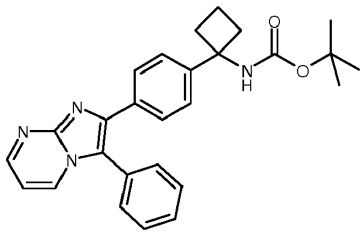
El compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir del éster terc-butílico del ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclobutil]-carbámico.

Etapa 4: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Ejemplo Intermedio Int-1-A]



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [1-(4-fenilacetil-fenil)-ciclobutil]-carbámico (2,54 g, 6,74 mmoles) y perbromuro de hidrobromuro de piridinio (2,156 g, 6,74 mmoles) en THF (38 ml) se agitó a rt durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó respectivamente con disolución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional.

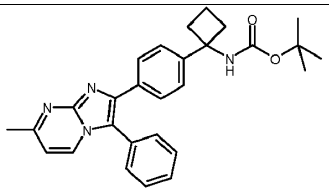
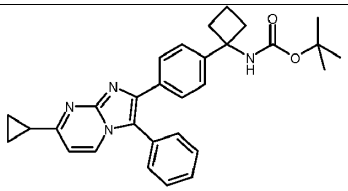
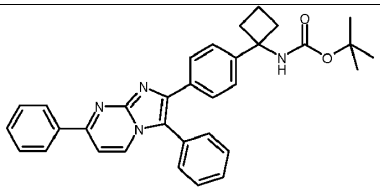
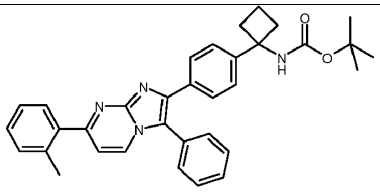
Etapa 5: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Ejemplo Intermedio Int-1-0]



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto [Int-1-A] (465 mg) y 2-aminopirimidina (199 mg) en DMF (15 ml) en argón se calentó durante 3 horas a 100ºC (temperatura del baño). Al enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto (390 mg), que se usó sin purificación adicional.

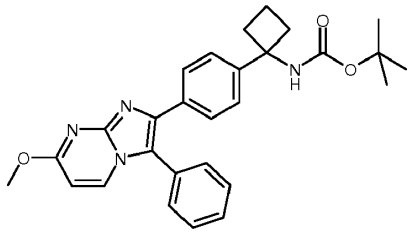
UPLC-MS: RT = 1,26 min.; m/z = 441,58 (M+1).

Los siguientes ejemplos intermedios se prepararon de forma análoga haciendo reaccionar el Ejemplo Intermedio Int-1-A con la amina apropiada.

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	UPLC-MS
Int-1-1	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,22 min; m/z = 455,59 (M+1)
Int-1-2	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,27 min; m/z = 481,63 (M+1)
Int-1-3	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3,7-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,43 min; m/z = 517,64 (M+1)
Int-1-4	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,48 min; m/z = 531,35 (M)

Int-1-5	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,45 min; m/z = 475,54 (M+1)
Int-1-6	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,27 min; m/z = 455,59 (M+1)
Int-1-7	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,34 min; m/z = 471,29 (M+1)
Int-1-8	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,35 min; m/z = 485,62 (M+1)
Int-1-9	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3,6-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,51 min; m/z = 517,65 (M+1)
Int-1-10	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}carbámico	RT = 1,42 min; m/z = 465,29 (M+1)

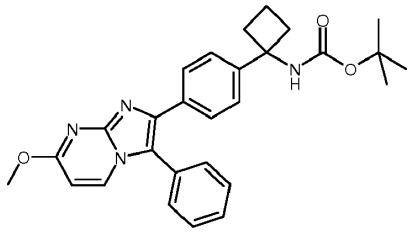
Ejemplo Intermedio Int-2-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Etapa 1: 4-metoxi-pirimidin-2-ilamina

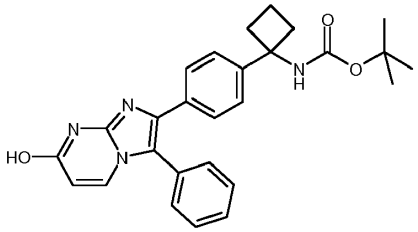
Una disolución de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (10 g, 77 mmoles) en metanol (400 ml) en argón, se trató con una disolución de metóxido de sodio en metanol (25,7%, 51,59 ml, 0,232 moles), con lo que se obtuvo una disolución amarillo crema. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas para dar una disolución verde-amarillenta transparente. Al enfriar, los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se recogió en 100 ml de EtOAc, y se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9,12 g). RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO): δ 7,90 (d, 1 H) 6,50 (br s, 2H), 5,95 (d, 1 H), 3,74 (s, 3H) ppm.

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Ejemplo Intermedio Int-2-0]



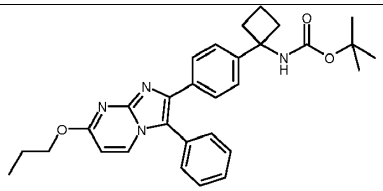
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto [Int-1-A] (3,38 g), 4-metoxipirimidin-2-ilamina (1,90 g), y trietilamina (1,27 ml) en etanol (94 ml) en argón, se calentó durante 3 h a 100ºC (temperatura del baño). Al enfriar, los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título bruto como un sólido amarillo. UPLC-MS: RT = 1,19 min.; m/z = 471,27 (M+1).

Ejemplo Intermedio Int-2-1: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-hidroxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

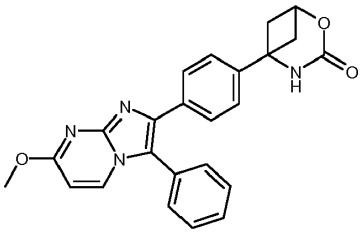


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto [Int-1-A] (1,26 g) y 4-metoxipirimidin-2-ilamina (0,67 g) en DMF (21 ml) se calentó toda la noche a 90ºC (temperatura del baño). Al enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para dar una mezcla del compuesto del título e Int-2-0. La purificación se consiguió mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título.

Los siguientes intermedios se pueden preparar de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-2-0 a partir de las 4-alcoxi-pirimidin-2-ilaminas correspondientes, que a su vez se pueden preparar de forma análoga a 4-metoxi-pirimidin-2-ilamina a partir del alcohol correspondiente y 4-cloro-pirimidin-2-ilamina.

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	UPLC-MS
Int-2-2	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-propoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,24 min; m/z = 499,0 (M+1)

Ejemplo Intermedio Int-3-0: 5-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona



Etapa 1: 5-(4-fenilacetil-fenil)-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona

Una disolución de 5-(4-bromo-fenil)-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona (preparada según el documento WO2009/148916, 4 g) en THF seco (60 ml) se enfrió hasta -78ºC, y se trató con n-BuLi (6,56 ml de una disolución 2,5M en hexano), y se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de añadir más n-BuLi (13,1 ml de una disolución 2,5M en hexano). La agitación se continuó a esta temperatura durante 30 minutos antes de añadir una disolución de N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida (preparada según el documento US6407119B1, 4,6 g) en THF (10 ml). Después de 10 minutos, la reacción se paralizó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,05 min.; m/z = 308,17 (M+1).

Etapa 2: 5-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-2-oxa-4-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-ona

Una mezcla de 5-(4-fenilacetil-fenil)-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona (2,34 g) y perbromuro de hidrobromuro de piridinio (2,22 g) en THF (39 ml) se agitó a rt durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con tiosulfato de sodio diluido acuoso y con salmuera, se secó, y se concentró para dar el compuesto del título bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,13 min.; m/z = 387,99 (^{81}Br-M+1).

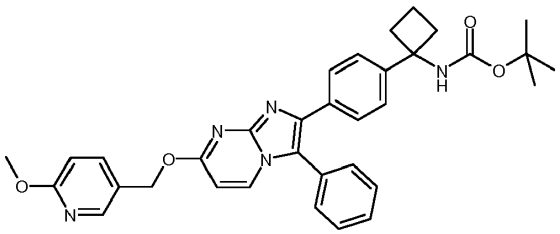
Etapa 3: 5-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona

Una mezcla de 5-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-2-oxa-4-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-ona bruta (2,5 g), 4-metoxipirimidin-2-amina (1,26 g), trietilamina (0,84 ml) y etanol (62 ml), en argón, se calentó a 100ºC (temperatura del baño) durante 6 horas. Al enfriar, la reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC de fase inversa preparativa, para dar el compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,88 min.; m/z = 413,0 (M+1).

RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO): δ 8,18 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 7H), 7,24 (d, 2H), 6,52 (d, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H), [2H oscurecido por el disolvente], 1,91 - 1,94 (m, 2H) ppm.

Ejemplo Intermedio Int-4-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



Etapa 1: 4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-ilamina

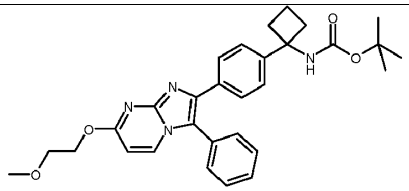
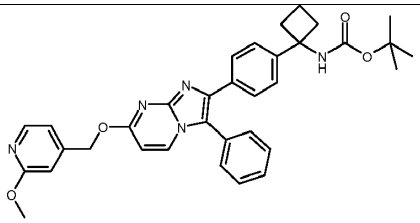
Una mezcla de (6-metoxipiridin-3-il)-metanol comercialmente disponible (CAS 58584-63-7, 1 g, 7,19 mmoles) y THF seco (9,3 ml) se enfrió hasta 0ºC, y se añadió hidruro de sodio (0,38 g de una dispersión al 60%, 9,58 mmoles) en porciones. La agitación se continuó a 0ºC antes de añadir, en porciones, 2-amino-4-cloropirimidina (0,62 g, 4,79 mmoles). La mezcla se calentó a 100ºC (temperatura del baño) durante 2 horas. Al enfriar, la mezcla se vertió en hielo, se extrajo con EtOAc (4 x), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido beige (1,33 g, 65% de pureza), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto [Int-1-A] (1,2 g, 82% de pureza), 4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-ilamina bruta (0,66 g, 65% de pureza) y tamices moleculares 3Å activados, en EtOH (7,5 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción no estaba terminada. Se añadió una porción adicional de 0,66 g de 4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-ilamina, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Al enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se decantó, y la fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para dar el compuesto del título (1,86 g) como un sólido amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,36 min.; m/z = 578,28 (M+1).

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-4-0 (etapas 1 y 2) a partir de las pirimidin-2-ilaminas correspondientes, que a su vez se prepararon a partir del alcohol correspondiente y 4-cloro-pirimidin-2-ilamina de forma análoga a los métodos descritos anteriormente (véanse los Ejemplos Intermedios Int-2-0 Etapa 1 e Int-4-0 Etapa 1). Los Ejemplos Intermedios Int-4-4, Int-4-5 e Int-4-6 en la Tabla más abajo se prepararon de forma análoga usando una combinación de métodos de forma análoga al Int-4-0 Etapa 1 e Int-2-0 Etapa 2.

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	UPLC-MS
Int-4-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(2-metoxi-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,45 min; m/z = 515,29 (M+H)
Int-4-2	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,55 min; m/z = 578,33 (M+H)

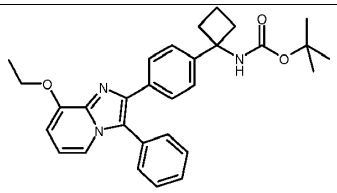
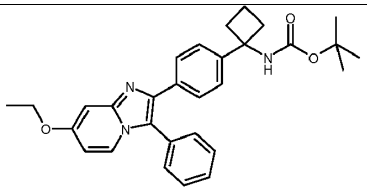
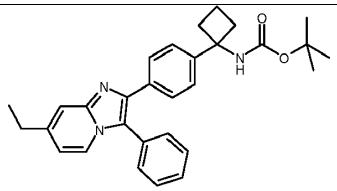
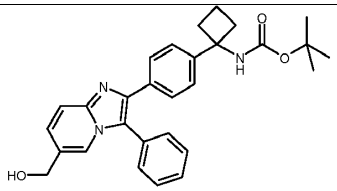
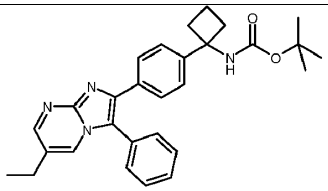
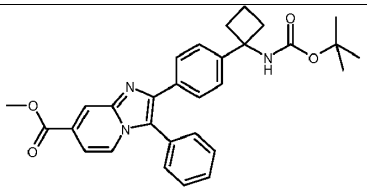
Int-4-3	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,32 min; m/z = 485,28 (M+H)
Int-4-4	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-isopropoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,35 min; m/z = 499,30 (M+H)
Int-4-5	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciclohexiloxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,41 min; m/z = 539,47 (M+H)
Int-4-6	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,44 min; m/z = 533,44 (M+H)

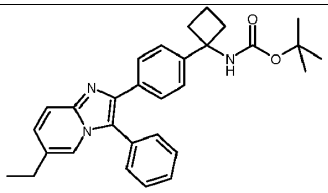
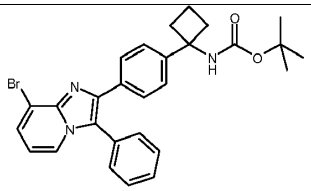
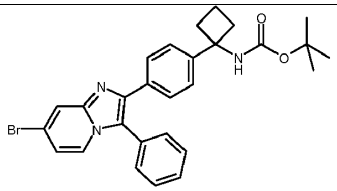
Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-4-0 a partir de las piridin-2-ilaminas o pirimidin-2-ilaminas correspondientes.

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	UPLC-MS
Int-4-7	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,50 min; m/z = 465,23 (M+1)

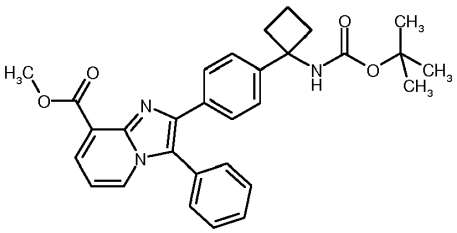
Int-4-8	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,19 min; m/z = 454,26 (M+H)
Int-4-9	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,20 min; m/z = 454,25 (M+H)
Int-4-10	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,48 min; m/z = 465,24 (M+H)
Int-4-11	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,22 min; m/z = 454,25 (M+H)
Int-4-12	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,21 min; m/z = 470,28 (M+H)
Int-4-13	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,50 min; m/z = 440,34 (M+H)

Int-4-14	éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	RT = 1,47 min; m/z = 498,29 (M+H)
Int-4-15	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,19 min; m/z = 470,27 (M+H)
Int-4-16	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,08 min; m/z = 470,28 (M+H)
Int-4-17	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,14 min; m/z = 470,29 (M+H)
Int-4-18	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,5 min; m/z = 520,21 ([^{81}Br]-M+H)
Int-4-19	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,49 min; m/z = 470,24 (M+H)

Int-4-20	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,23 min; m/z = 484,28 (M+H)
Int-4-21	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,58 min; m/z = 484,35 (M+H)
Int-4-22	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,62 min; m/z = 468,36 (M+H)
Int-4-23a	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,03 min; m/z = 470,28 (M+H)
Int-4-23b	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,37 min; m/z = 469,29 (M+H)
Int-4-24	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,54 min; m/z = 498,32 (M+H)

Int-4-25	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,63 min; m/z = 468,30 (M+H)
Int-4-26	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,63 min; m/z = 520,18 (^{81}Br-M+H)
Int-4-27	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,49 min; m/z = 520,18 (^{81}Br-M+H)

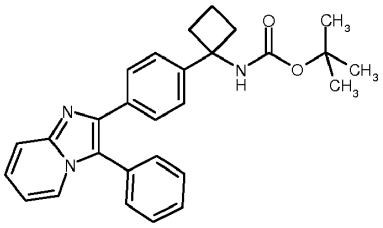
Ejemplo Intermedio Int-4-28: éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico



Este ejemplo intermedio se preparó de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-4-0, excepto que, como el disolvente para la reacción, se usó 2-propanol en lugar de etanol, y la mezcla se calentó a reflujo.

Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,47 min.; m/z = 498,26 (M+H)

Ejemplo Intermedio Int-4-29: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Int-1-A] (0,89 g, 2,0 mmoles), 2-aminopiridina (0,38 g, 4,0 mmoles, 2 equiv.) y tamices 3Å activados en polvo (10 g) en etanol (7,5 ml) se calentó durante 5 h a la temperatura de reflujo, en cuyo momento la HPLC-MS indicó que el aducto se había consumido. La disolución resultante se separó entre CH_2Cl_2 (25 ml) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.), y se

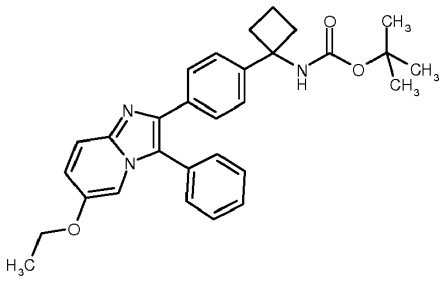
concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 90% de hexano/10% de EtOAc durante 2,0 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc durante 2,0 min., 70% de hexano/30% de EtOAc durante 14,1 min., gradiente hasta 65% de hexano/35% de EtOAc durante 6,5 min., 65% de hexano/35% de EtOAc durante 6,1 min.), para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (0,31 g, 35%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,49 min.; m/z (intensidad rel.) 440 (80, (M+H)+).

MS: m/z (intensidad rel.) 440 (100, (M+H)+).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,06 (br s, 3H), 1,28 (br s, 6H), 1,64-1,79 (m, 1 H), 1,85-1,98 (m, 1 H), 2,26-2,36 (m, 4H), 6,85 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,43-7,59 (m, 8H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,96 (br d, J=5,1 H, 1 H) ppm.

Ejemplo Intermedio Int-4-30: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

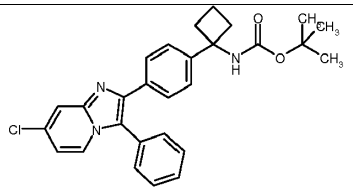


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Int-1-A] (0,87 g, 2,0 mmoles), 2-amino-5-etoxipiridina (0,54 g, 3,9 mmoles, 2 equiv.) y tamices 3Å activados en polvo (10 g) en etanol (7,3 ml) se calentó durante 5 h a la temperatura de reflujo con monitorización mediante UPLC-MS. La disolución resultante se separó entre CH_2Cl_2 (25 ml) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.), y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 100% de hexano durante 1,5 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc durante 2,2 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc durante 10,6 min., 70% de hexano/30% de EtOAc durante 2,8 min., gradiente hasta 65% de hexano/35% de EtOAc durante 2,2 min., 65% de hexano/35% de EtOAc durante 4,8 min.), para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (0,26 g, 28%): UPLC-MS (Método 2): RT = 1,58 min.; m/z (intensidad rel.) 484 (100, (M+H)+).

MS: m/z (intensidad rel.) 484 (100, (M+H)+).

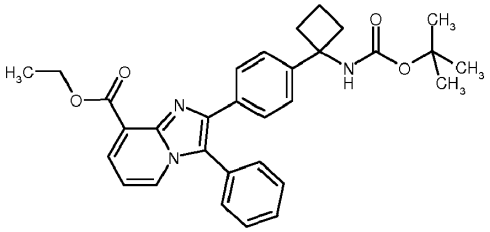
RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,11 (br s, 3H), 1,33 (br s, 6H), 1,39 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,77 (br s, 1 H), 1,93-2,00 (m, 1 H), 2,31-2,42 (m, 4H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,58 (dd, J=7,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,50-7,60 (m, 5H), 7,84 (br s, 1 H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar, sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario.

Ejemplo	Estructura / Nombre	UPLC-MS
Int-4-31	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,48 min; m/z (intensidad rel.) 474 (100, $(M+H)^+$), 947 (30, $(2M+H)^+$).

Int-4-32	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,29 min; m/z (intensidad rel.) 458 (60, $(M+H)^+$), 915 (30, $(2M+H)^+$).
Int-4-33	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,49 min; m/z (intensidad rel.) 474 (100, $(M+H)^+$), 947 (30, $(2M+H)^+$).
Int-4-34	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,62 min; m/z (intensidad rel.) 468 (80, $(M+H)^+$).
Int-4-35	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,61 min; m/z (intensidad rel.) 504 (100, $(M+H)^+$).
Int-4-36	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6,8-dimetoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,53 min; m/z (intensidad rel.) 500 (100, $(M+H)^+$), 999 (40, (2M+H)+); ES-m/z (intensidad rel.) 498 (30, $(M-H)^-$), 997 (5, $(2M-H)^-$).

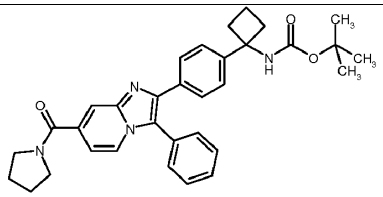
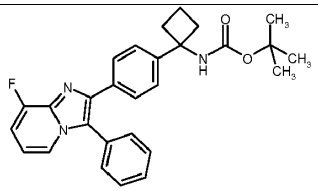
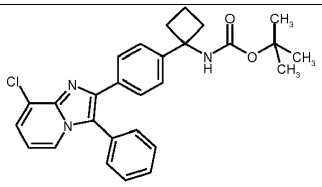
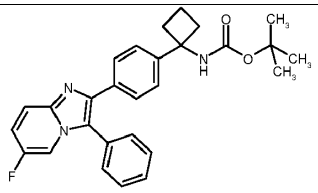
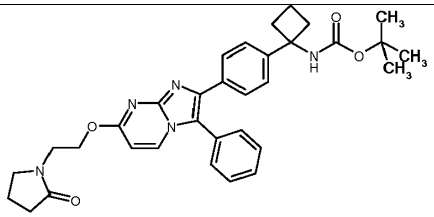
Ejemplo Intermedio Int-4-37: éster etílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico

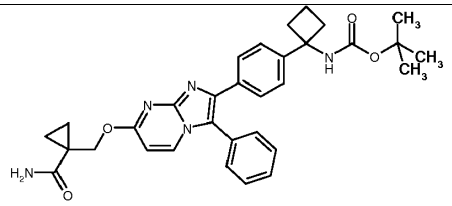


Este ejemplo intermedio se obtuvo a partir del éster metílico correspondiente, de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-4-0, mediante el cual se produjo una transesterificación adicional.

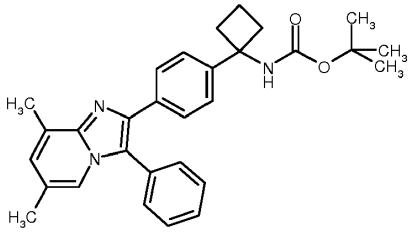
Método 2 de UPLC-MS: RT = 1,56 min.; m/z = 512,30 (M+H).

Los siguientes Ejemplos Intermedios se prepararon de forma análoga a los métodos descritos anteriormente según se indica en la tabla.

Ejemplo Intermedio	Método	Estructura / Nombre	UPLC-MS
Int-4-38	Analogía con Int-4-0	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(pirrolidin-1-carbonil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,25 min; m/z = 537,36 (M+H)
Int-4-39	Analogía con Int-4-0	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,64 min; m/z = 458,21 (M+H)
Int-4-40	Analogía con Int-4-0	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,57 min; m/z = 474,22 (M+H)
Int-4-41	Analogía con Int-4-0	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,52 min; m/z = 458,22 (M+H)
Int-4-42	Analogía con Int-4-0 Etapas 1 y 2	 éster terc-butílico del ácido [1-(4-{7-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico	UPLC-MS Método 2: RT = 1,38 min; m/z = 568,33 (M+H)

Int-4-43	Analogía con Int-4-0 Etapas 1 y 2	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-{7-(1-carbamoil-ciclopropilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico	RT = 1,24 min; m/z = 554,32 (M+H)

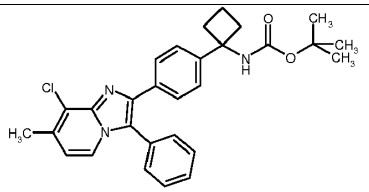
Ejemplo Intermedio Int-4-44: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



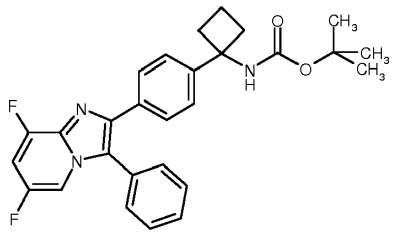
Se calentaron en 10 ml de etanol en un aparato Dean-Stark durante 23 horas 500 mg (1,13 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 137,5 mg (1,13 mmoles) de 3,5-dimetil-piridin-2-il-amina y tamices moleculares (4Å, secados toda la noche a 120ºC en un horno de secado). La mezcla de reacción se había separado por succión vía un filtro de fibra de vidrio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, y se secó (sulfato de sodio). Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano/acetato de etilo), produciendo 142,6 mg (25,8%) del compuesto del título puro y 77,5 mg (14,7%) del compuesto del título que estaba ligeramente contaminado. UPLC-MS (Método 2): RT = 1,58 min.; m/z = 468 (ES+, M+1)

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (1 H), 7,20-7,62 (m, 9H), 7,03 (1 H), 2,60 (s, 3H), 2,30-2,53 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,97-2,15 (m, 1 H), 1,73-1,95 (m, 1 H), 1,02-1,50 (m, 9H) ppm.

El siguiente ejemplo intermedio se había preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-4-44 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico con la 2-aminopiridina apropiadamente sustituida.

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	RMN-1H	UPLC-MS
Int-4-45	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2; RT = 1,54 min; m/z = 490 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-4-46: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6,8-difluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

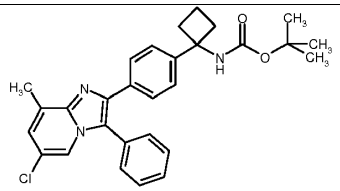
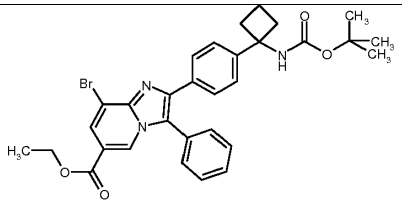
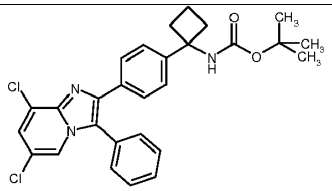


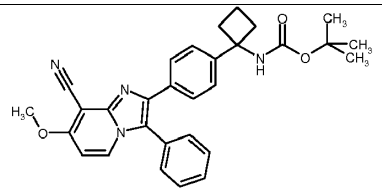
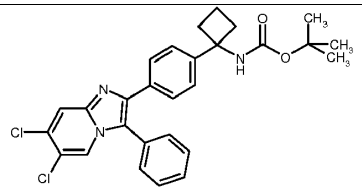
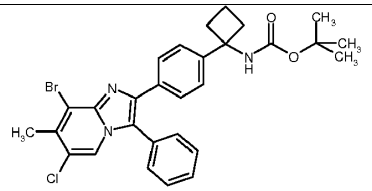
Se calentaron a reflujo en una tubería de presión durante 20 horas 1 g (2,25 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 292,8 mg (2,25 mmoles) de 3,5-difluoro-piridin-2-il-amina y 900 mg de tamices moleculares (3Å, secados toda la noche a 120ºC en un horno de secado) en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se separó por succión vía un filtro de fibra de vidrio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico (1 M), con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, y se secó (sulfato de sodio). Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano/acetato de etilo) produciendo 109,9 mg (9,8%) del compuesto del título puro.

UPLC-MS: RT = 1,55 min.; m/z = 476 (ES+, M+1)

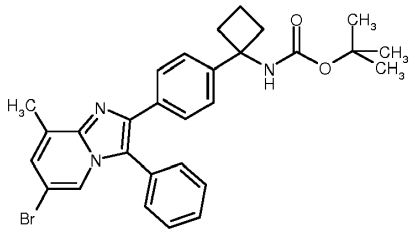
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (br., 1 H), 7,68 (d, 2H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 6,85-6,98 (m, 1 H), 2,30-2,61 (m, 4H), 1,99-2,19 (m, 1 H), 1,76-1,93 (m, 1 H), 1,05-1,49 (m, 9H) ppm.

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-4-46 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico con las 2-aminopiridinas apropiadamente sustituidas.

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	RMN-1H	UPLC-MS
Int-4-47	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,55 min; m/z = 490 (ES+, M+1)
Int-4-48	 éster etílico del ácido 8-bromo-2-[4-(1-terc-butoxicarbonil-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		RT = 1,64 min; m/z = 592 (ES+, M+1)
Int-4-49	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6,8-dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,64 min; m/z = 508 (ES+, M+1)

Int-4-50	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-ciano-7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(400 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 7,48-7,60 (m, 5H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,30-2,53 (m, 4H), 1,97-2,13 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 1H), 1,02-1,48 (m, 9H) ppm.	RT = 1,41 min; m/z = 495 (ES+, M+1)
Int-4-51	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6,7-dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,64 min; m/z = 508 (ES+, M+1)
Int-4-52	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-6-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 8,02 (br,, 1H), 7,39-7,68 (m, 7H), 7,30 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,19-2,40 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,85-1,48 (m, 9H) ppm.	RT = 1,74 min; m/z = 570 (ES+, M+1)

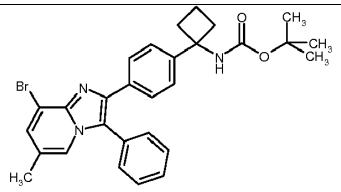
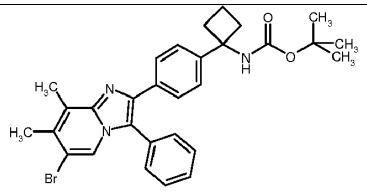
Ejemplo Intermedio Int-4-53: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



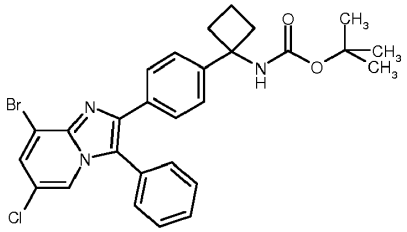
Se calentaron a 130ºC durante 17 horas en un bloque calefactor 1,25 g (2,81 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 631,4 mg (3,38 mmoles) de 2-amino-5-bromo-3-metil-piridina, 2,15 g de tamices moleculares (4Å, secados toda la noche a 120ºC en un horno de secado), y 363,5 mg (2,81 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 12 ml de 2-propanol (desgasificado durante 15') en un vial de microondas, cerrado herméticamente con una tapa de microondas. La mezcla de reacción se separó por succión vía un filtro de fibra de vidrio, y el filtro se lavó con diclorometano. Tras evaporar hasta sequedad, el residuo se volvió a disolver en diclorometano (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y con salmuera (100 ml), y se secó (sulfato de sodio). Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano/acetato de etilo) produciendo 256,7 mg (17,1 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 1,73 min.; m/z = 534 (ES+, M+1)

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-4-53 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico con las 2-aminopiridinas apropiadamente sustituida.

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	RMN-1H	UPLC-MS
Int-4-54	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 7,78 (br,, 1H), 7,40-7,68 (m, 9H), 7,26 (d, 2H), 2,23-2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,96-1,42 (m, 9H) ppm.	RT = 1,64 min; m/z = 532 (ES+, M+1)
Int-4-55	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ 7,98 (br,, 1H), 7,42-7,63 (m, 8H), 7,30 (d, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,40 (m, 4H), 1,88-2,03 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 1H), 0,98-1,43 (m, 9H) ppm,	RT = 1,47 min; m/z = 546 (ES+, M+1)

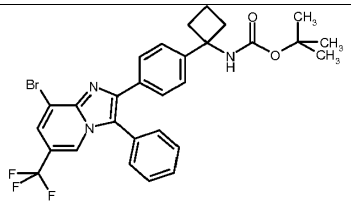
Ejemplo Intermedio Int-4-56: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

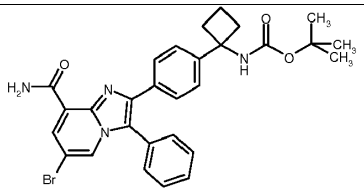
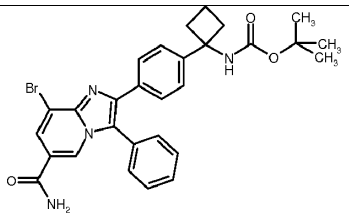


Se calentaron en el microondas a 130ºC durante 8 horas 2 g (4,50 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 933,7 mg (4,50 mmoles) de 5-cloro-3-bromo-2-piridin-2-il-amina, 1,9 g de tamices moleculares (4Å, secados toda la noche a 120ºC en un horno de secado), y 581,7 mg (4,50 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 40 ml de 2-propanol (desgasificado durante 15'). La mezcla de reacción se separó por succión vía un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 164 mg (6,3%) del compuesto deseado. UPLC-MS: RT = 1,69 min.; m/z = 552 (ES+, M+1)

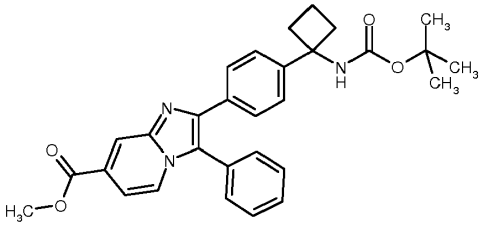
RMN ^{1}H (300 MHz, dDMSO): δ 8,01 (br., 1 H), 7,81 (1 H), 7,40-7,65 (m, 8H), 7,29 (d, 2H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1 H), 1,62-1,82 (m, 1 H), 0,98-1,42 (m, 9H) ppm.

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-4-56 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico con las 2-aminopiridinas apropiadamente sustituidas.

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	RMN-1H	UPLC-MS
Int-4-57	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenil-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,61 min; m/z = 588 (ES+, M+1)

Int-4-58	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-8-carbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,54 min; m/z = 561 (ES+, M+1)
Int-4-59	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-6-carbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,31 min; m/z = 563 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-4-60: éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico

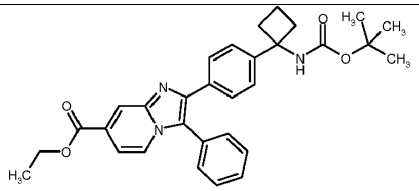
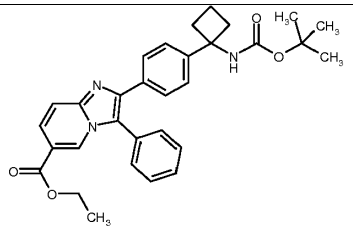


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Int-1-A] (4,40 g, 9,91 mmoles), 2-aminopiridin-4-carboxilato de metilo (3,01 g, 19,8 mmoles, 2 equiv.) y tamices 3Å activados en polvo (10 g) en etanol (37 ml) se calentó durante 4 h a la temperatura de reflujo. La disolución resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de CH_2Cl_2. La disolución resultante se separó entre CH_2Cl_2 (50 ml) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ 50 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: 100% de hexano durante 1,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc durante 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc durante 2,0 min., gradiente hasta 75% de hexano/25% de EtOAc durante 1,0 min., 75% de hexano/25% de EtOAc durante 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc durante 4,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc durante 5,0 min., gradiente hasta 25% de hexano/75% de EtOAc durante 9,5 min.) para dar éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (2,3 g, 47%):

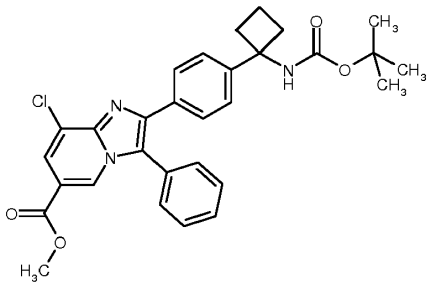
UPLC-MS (Método 2): RT = 1,48 min.; m/z (intensidad rel.) 498 (70, (M+H)+), 995 (100, (2M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 496 (20, $(M-H)^-$), 993 (40, $(2M-H)^-$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,05 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,72 (br s, 1 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,49-7,61 (m, 8H), 8,07 (br d, J=6,3 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-4-60: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo	Estructura / Nombre	UPLC-MS
Int-4-61	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	Método 2: RT = 1,53 min; m/z (intensidad rel.) 512 (100, $(M+H)^+$).
Int-4-62	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Método 2: RT = 1,56 min; m/z (intensidad rel.) 512 (100, $(M+H)^+$).

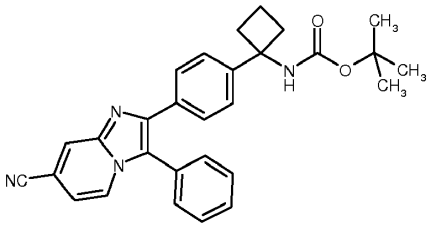
Ejemplo Intermedio Int-4-63: éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido 6-amino-5-cloronicotínico (0,588 g, 3,15 mmoles), éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Int-1-A] (2,00 g, 70% de pureza mediante UPLC-MS, 3,15 mmoles) y tamices moleculares 3Å activados en polvo en isopropanol (9,7 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. Al enfriar, la mezcla se diluyó con DCM y agua, se filtró a través de Celite, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución: hexano - hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título contaminado con éster metílico del ácido 6-amino-5-cloronicotínico. La purificación adicional se consiguió mediante extracción ácida de una disolución del producto bruto en acetato de etilo con ácido clorhídrico acuoso diluido (1 M). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título;

UPLC-MS: RT = 1,60 min.; m/z = 532,21 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-4-64: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-2-fenil-acetil)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [Int-1-A] (2,65 g, 5,69 mmoles), 2-amino-4-cianopiridina (1,42 g, 11,9 mmoles, 2 equiv.) y tamices moleculares 3Å activados en polvo (10 g) en etanol (22 ml) se calentó durante 4 h a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la

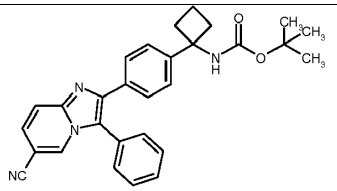
temperatura ambiente, se añadió más 2-amino-4-cianopiridina (0,71 g, 6,0 mmoles, 1 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La disolución resultante se separó entre EtOAc (75 ml) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 80% de hexano/20% de EtOAc durante 3,0 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc durante 13,7 min.), para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (0,57 g, 21 %).

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 465 (100, (M+H)+), 929 (70, (2M+H)+).

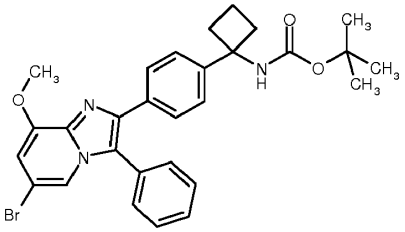
MS: m/z (intensidad rel.) 440 (100, (M+H)+).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,06 (br s, 3H), 1,28 (br s, 6H), 1,72 (br s, 1 H), 1,85-1,97 (m, 1 H), 2,25-2,36 (m, 4H), 7,12 (dd, J=7,2, 1,5, 1 H), 7,28 (d, J=8,5, 2H), 7,47-7,60 (m, 7H), 8,09 (br d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H) ppm.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Int-4-64: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	UPLC-MS
Int-4-65	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,45 min; m/z (intensidad rel.) 465 (80, (M+H)+), 929 (100, (2M+H)+).

Ejemplo Intermedio Int-4-66: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Etapa 1: 5-bromo-3-metoxi-piridin-2-ilamina

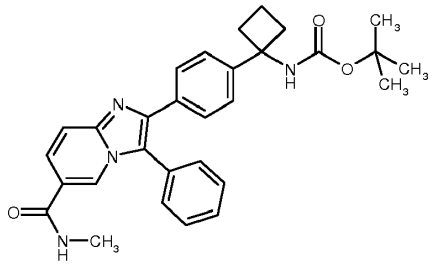
El compuesto del título es conocido en la bibliografía. Para los métodos de preparación, véase el documento WO2009/115572.

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

Este intermedio se preparó de forma análoga al éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico, usando 5-bromo-3-metoxi-piridin-2-ilamina procedente de la Etapa 1. UPLC-MS: RT = 1,55 min.; m/z = 550,18 (M+H; M + $C_{29}H_{30}{}^{81}BrN_3O_3$)

RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO, sin corregir): δ 7,45 - 7,59 (m, 9H), 7,23 (d, 2H), 6,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H), 2,23 - 2,37 (m, 4H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H), 1,06 y 1,28 (2 x s, 9H) ppm.

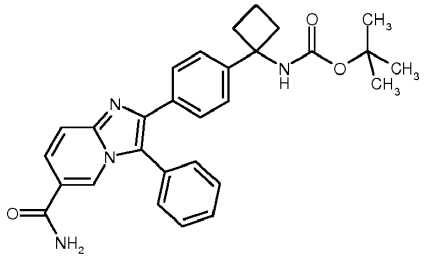
Ejemplo Intermedio Int-5-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (100 mg) y una disolución de metilamina en metanol (2M, 1,4 ml) se calentó a 100ºC bajo irradiación de microondas durante 90 minutos, seguido de otros 90 minutos. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,15 min.; m/z = 497,28 (M+H).

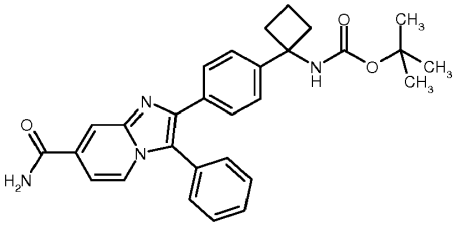
Ejemplo Intermedio Int-5-1: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-carbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (100 mg) y una disolución de amoníaco en metanol (7M, 1,4 ml) se calentó a 130ºC durante 90 minutos bajo irradiación de microondas. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,26 min.; m/z = 483,25 (M+H).

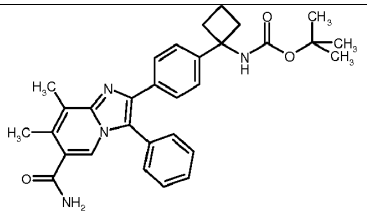
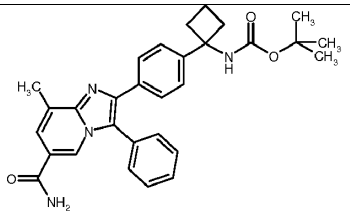
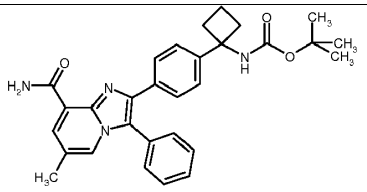
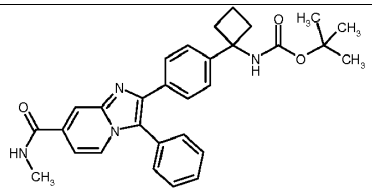
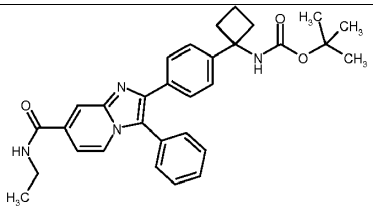
Ejemplo Intermedio Int-5-2: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-carbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



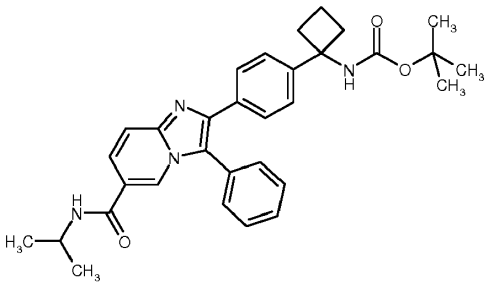
Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (150 mg) y una disolución de amoníaco en metanol (7M, 2,15 ml) se calentó a 130ºC durante 90 minutos bajo irradiación de microondas. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,29 min.; m/z = 483,32 (M+H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-5-2: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	RMN-1H	UPLC-MS
Int-5-3	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-carbamoil-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 7,78-7,96 (br,, 2H), 7,32-7,65 (m, 9H), 7,29 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,42 (m, 7H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,95-1,45 (m, 9H) ppm.	RT = 1,00 min; m/z = 511 (ES+, M+1)
Int-5-4	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-carbamoil-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ □□8,35 (br, 1H), 8,08 (br,, 1H), 7,30-7,68 (m, 10H), 7,29 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 1H), 0,95-1,45 (m, 9H) ppm.	RT = 1,14 min; m/z = 497 (ES+, M+1)
Int-5-5	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-carbamoil-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ □9,61 (1H), 8,03 (1H), 7,96 (br,, 1H), 7,91 (1H), 7,45-7,65 (m, 8H), 7,29 (d, 2H), 2,21-2,42 (m, 7H), 1,85-2,02 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 1H), 0,95-1,42 (m, 9H) ppm.	RT = 1,42 min; m/z = 497 (ES+, M+1)
Int-5-6	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2: RT = 1,31 min; m/z (intensidad rel.) 497 (70, (M+H)+), 993 (100, (2M+H)+).
5-7	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-etilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2: RT = 1,37 min; m/z (intensidad rel.) 511 (100, (M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 509 (900, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermedio Int-5-8: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-isopropilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Etapa 1: ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

Se suspendió éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (0,76 g) en terc-butanol (19,2 ml), y se trató con disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio (1 M, 6,1 ml). La mezcla se calentó hasta 70ºC durante 3,5 h. Al enfriar, la reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó hasta 5 con ácido clorhídrico acuoso diluido. La emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional.

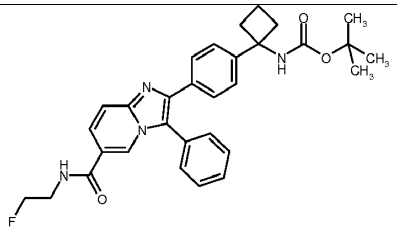
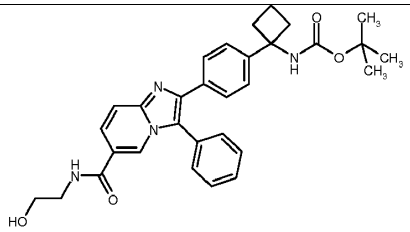
UPLC-MS: RT = 1,19 min.; m/z = 484,23 (M+H).

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-isopropilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

Una disolución de ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico procedente de la Etapa 1 (100 mg) en DMF (0,63 ml) se trató con hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio [HATU] (102 mg), N,N-diisopropilamina (0,108 ml) e isopropilamina (0,025 ml), y se agitó en argón a rt durante 2,5 h. La mezcla se dejó reposar toda la noche, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar el producto bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional;

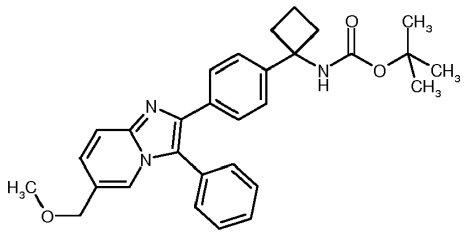
UPLC-MS: RT = 1,29 min.; m/z = 525,30 (M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga usando la amina o hidrocloruro de amina apropiados como material de partida. En el caso de que se usó el hidrocloruro de amina correspondiente, se empleó un equivalente extra de base de amina terciaria.

Ejemplo Intermedio	Estructura / Nombre	UPLC-MS
Int-5-9	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(2-fluoro-etilcarbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,21 min; m/z = 529,30 (M+H)
Int-5-10	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,09 min; m/z = 527,29 (M+H)

Int-5-11	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(2-metoxi-etilcarbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,18 min; m/z = 541,30 (M+H)
Int-5-12	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,21 min; m/z = 511,30 (M+H)
Int-5-13	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-ciclopropilcarbamoil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,24 min; m/z = 523,27 (M+H)
Int-5-14	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(ciclopropilmetil-carbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,29 min; m/z = 537,31 (M+H)
Int-5-15	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxicarbamoil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	RT = 1,29 min; m/z = 583,31 (M+H)

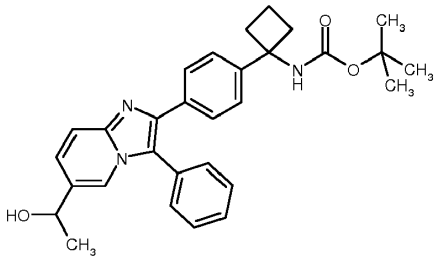
Ejemplo Intermedio Int-6-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metoximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



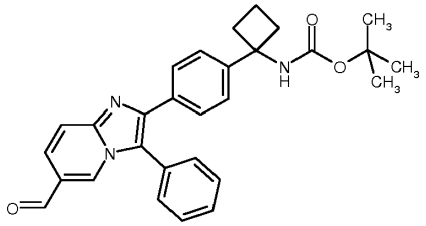
Una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (67 mg) en DMF (0,6 ml) en argón a 0ºC se trató con hidruro de sodio (8,4 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral), y se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,007 ml) gota a gota, la mezcla se calentó hasta rt, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,17 min.; m/z = 484,28 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-7-0: éster terc-butílico del ácido 1-{4-[6-(1-hidroxi-etil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



Etapa 1: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-formil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (200 mg) y trietilamina (0,125 ml) en DCM (1,9 ml) a 0ºC se trató con una disolución de complejo de piridina-trióxido de azufre (142 mg, 0,894 mmoles) en DMSO (0,021 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

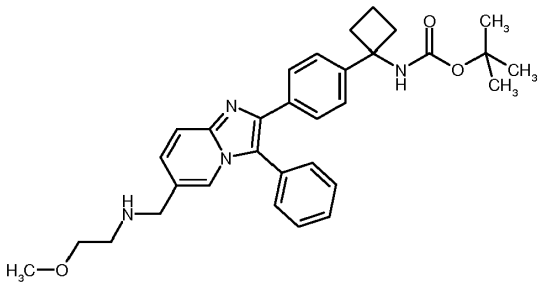
UPLC-MS: RT = 1,41 min.; m/z = 468,23 (M+H).

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido 1-{4-[6-(1-hidroxi-etil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

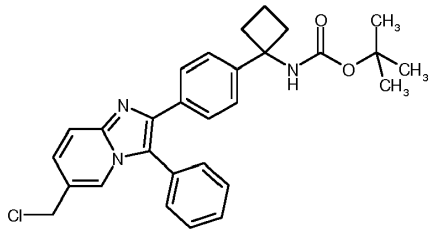
Una disolución del aldehído procedente de la Etapa 1 (100 mg) en THF (1,7 ml) en argón a -30ºC se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3M, 0,21 ml, 3 eq.). La mezcla se dejó calentar hasta -10ºC, se agitó durante 2 horas, y se paralizó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,10 min.; m/z = 484,31.

Ejemplo Intermedio Int-8-0: éster terc-butílico del ácido [1-(4-{6-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico



Etapa 1: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-clorometil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



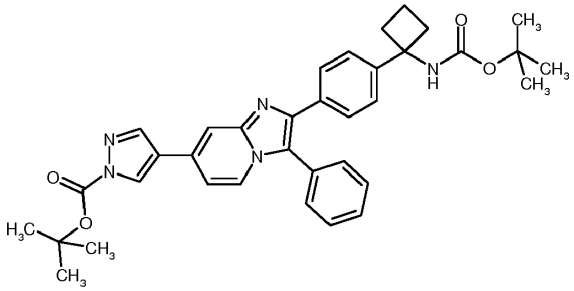
Una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-hidroximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (200 mg) en DCM (1,9 ml) se trató con trietilamina (0,062 ml), se enfrió hasta 0ºC (baño de hielo), se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,028 ml, 0,358 mmoles), y se agitó durante 2 horas a rt. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto.

UPLC-MS: RT = 1,28 min.; m/z = 488,24 (M+H).

Etapa 2: éster terc-butílico del ácido [1-(4-{6-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-clorometil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (103 mg) y 2-metoxietilamina (31 mg, 0,035 ml) en THF (1,1 ml) se calentó a 110ºC bajo irradiación de microondas durante 1 hora. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC-MS: RT = 0,90 min.; m/z = 527,35 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-9-0: éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-pirazol-1-carboxílico

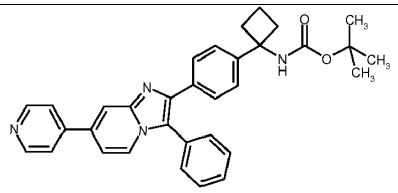
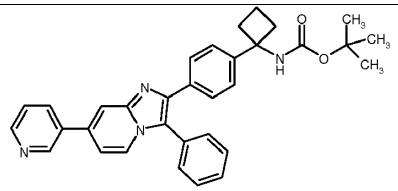
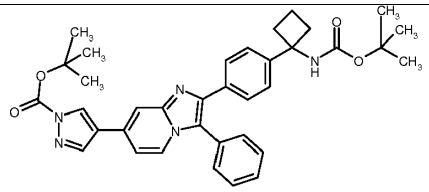
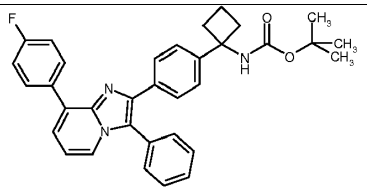
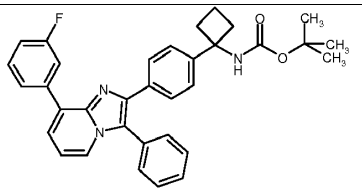


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (150 mg), ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico (123 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (24 mg) y carbonato de sodio (92 mg) en dioxano (3,1 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó, se colocó en una atmósfera de argón, y se calentó a 105ºC bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Al enfriar, se añadió otra porción de catalizador (24 mg), y la mezcla se calentó durante otros 30 minutos bajo irradiación de microondas. Al enfriar, la reacción se repartió entre una disolución acuosa de cloruro de amonio y DCM, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto (183 mg), que se usó en la etapa siguiente (desprotección de ambos grupos Boc en las condiciones estándar dadas en el Ejemplo 1.0) sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,34 min.; m/z = 606,40 (M+H).

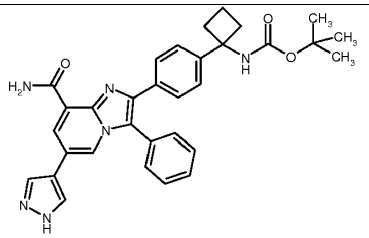
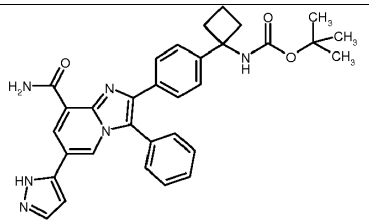
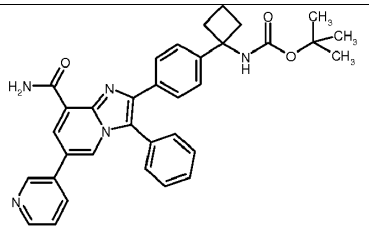
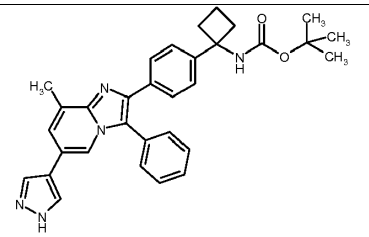
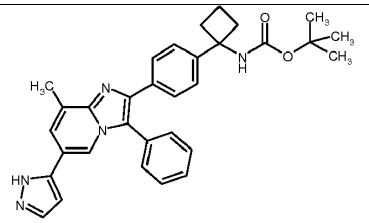
Los siguientes Ejemplos Intermedios se prepararon de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-9-0, usando el derivado de bromo apropiado y el ácido borónico o derivado de éster borónico apropiado.

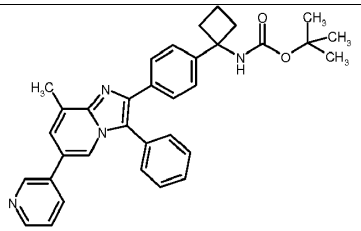
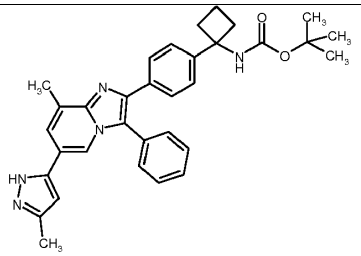
Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
Int-9-1	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT = 1,34 min; m/z = 534,36 (M+1)
Int-9-2	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		Método 2: RT = 1,49 min; m/z = 506,28 (M+1)
Int-9-3	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (SOX 5277-1-1)		Método 2: RT = 1,41 min; m/z (intensidad rel.) 517 (100, $(M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 515 (50, $(M-H)^-$).
Int-9-4	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-6-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2: RT = 1,40 min; m/z (intensidad rel.) 517 (100, $(M+H)^+$).
Int-9-5	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-6-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2: RT = 1,31 min; m/z (intensidad rel.) 517 (100, (M+H)+).

Int-9-6	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(d6-DMSO): δ 1,07 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,61 (m, 7H), 7,85 (app d, J=6,1 Hz, 2H), 8,07 (br s, 1H), 8,23 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J=6,1, 2H) ppm.	Método 2: RT = 1,67 min; m/z (intensidad rel.) 517 (100, (M+H)+).
Int-9-7	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-Fenil-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		Método 2: RT = 1,44 min; m/z (intensidad rel.) 517 (100, $(M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 515 (90, $(M-H)^-$)
Int-9-8	 éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-pirazol-1-carboxílico (SOX 5252-1-1)		UPLC-MS (Método 2): RT = 1,35 min; m/z (intensidad rel.) 606 (100, $(M+H)^+$);
Int-9-9	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-(4-fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ 8,20-8,32 (m, 2H), 7,99 (br., 1H), 7,43-7,68 (m, 9H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,61-1,82 (m, 1H), 0,93-1,43 (m, 9H) ppm.	RT = 1,63 min; m/z = 534 (ES+, M+1)
Int-9-10	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-(3-fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ 8,12-8,20 (m, 1H), 8,08 (1H), 8,00 (br., 1H), 7,45-7,68 (m, 10H), 7,20-7,32 (m, 3H), 6,93-7,01 (m, 1H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,92-1,42 (m, 9H) ppm.	RT = 1,66 min; m/z = 534 (ES+, M+1)

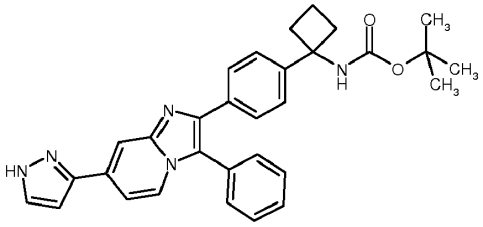
Int-9-1	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-(5-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 8,99 (1H), 8,38 (1H), 8,32 (1H), 8,00 (br., 1H), 7,70 (1H), 7,42-7,65 (m, 8H), 7,29 (d, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,19-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,92-1,42 (m, 9H) ppm.	RT = 1,47 min; m/z = 547 (ES+, M+1)
Int-9-12	éster terc-butílico del ácido 5-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo-[1,2-a]piridin-8-il}-pirazol-1-carboxílico		RT = 1,23 min; m/z = 506 (ES+, M+1-Boc residue)
Int-9-13	éster terc-butílico del ácido 1-{4-[8-(1H-indazol-6-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 13,20 (1H), 8,68 (1H), 8,12 (1H), 8,00 (d, br., 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,42-7,70 (m, 9H), 7,28 (d, 2H), 6,93-7,06 (m, 1H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 1H), 0,92-1,42 (m, 9H) ppm.	RT = 1,33 min; m/z = 556 (ES+, M+1)
Int-9-14	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-cloro-8-(4-fluorofenil)-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT = 1,66 min; m/z = 582 (ES+, M+1)
Int-9-15	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-cloro-7-metil-3-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT = 1,45 min; m/z = 554 (ES+, M+1)

Int-9-16	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7,8-dimetil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT=1,11 min; m/z = 532 (ES-, M-1)
Int-9-17	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metil-3-fenil-8-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ 9,39 (1H), 8,57-8,68 (m, 2H), 7,80 (br., 1H), 7,40-7,65 (m, 10H), 7,25 (d, 2H), 2,20-2,41 (m, 7H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,62-1,80 (m, 1H), 0,92-1,42 (m, 9H) ppm.	Método 2: RT = 1,61 min; m/z = 529 (ES-, M-1)
Int-9-18	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-(5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico	(400 MHz, dDMSO): δ 9,00 (1H), 8,35 (1H), 8,31 (1H), 7,80 (br.,1H), 7,40-7,65 (m, 9H), 7,29 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 7H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 0,92-1,40 (m, 9H) ppm.	Método 2: RT = 1,64 min; m/z = 559 (ES-, M-1)
Int-9-19	éster terc-butílico del ácido 5-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il}-pirazol-1-carboxílico		Método 2: RT = 1,60 min; m/z = 518 (ES-, resto M-1-Boc)
Int-9-20	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico	(300 MHz, dDMSO): δ 13,07 (1H), 8,85 (br., 1H), 8,45 (br., 1H), 7,39-7,70 (m, 10H), 7,29 (d, 2H), 2,28-2,42 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,85-2,03 (m, 1H), 1,65-1,82 (m, 1H), 0,98-1,45 (m, 9H) ppm.	Método 2: RT = 1,57 min; m/z = 518 (ES-, M-1)

Int-9-21	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-carbamoil-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,30 min; m/z = 549 (ES+, M+1)
Int-9-22	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-carbamoil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,34 min; m/z = 549 (ES+, M+1)
Int-9-23	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-carbamoil-3-fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,34 min; m/z = 560 (ES+, M+1)
Int-9-24	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-metil-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,04 min; m/z = 518 (ES-, M-1)
Int-9-25	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-metil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,10 min; m/z = 518 (ES-, M-1)

Int-9-26	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-metil-3-fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,21 min; m/z = 531 (ES+, M+1)
Int-9-27	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-metil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,23 min; m/z = 532 (ES-, M-1)

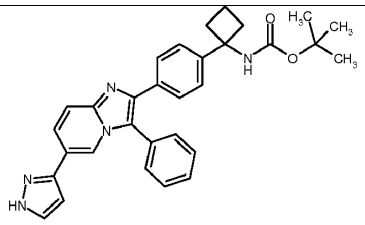
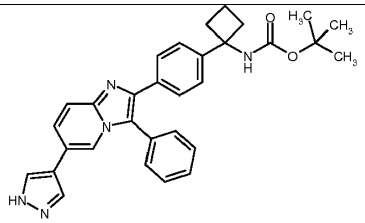
Ejemplo Intermedio Int-9-28: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



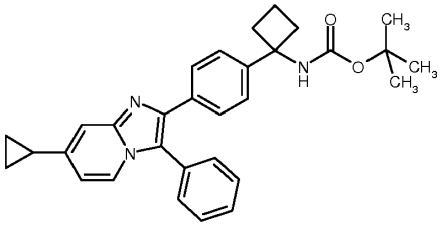
A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (200 mg, 0,38 mmoles), y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirazol-5-borónico (164 mg, 0,77 mmoles, 2 equiv.) en dioxano (4 ml) en argón se añadió complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) CH_2Cl_2 (63 mg, 0,77 mmoles, 20% en moles), Na_2CO_3 (123 mg, 1,16 mmoles, 3 equiv.) y agua (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 105ºC durante 8 h en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se mezcló con agua (10 ml), con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y con CH_2Cl_2 (25 ml), con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.), y se concentró a presión reducida.

El material resultante se usó en etapas subsiguientes sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 2): RT = 1,11 min.; m/z (intensidad rel.) 506 (100, (M+H)+).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-9-28: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-9-29	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-6-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,13 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$).
Int-9-30	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,09 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$).

Ejemplo Intermedio Int-10-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (200 mg, 0,38 mmoles), ácido ciclopropilborónico (166 mg, 1,93 mmoles, 5,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles, 4% en moles) y K_3PO_4 (164 mg, 0,77 mmoles, 2,0 equiv.), en tolueno (4,5 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h, con monitorización mediante UPLC-MS. La mezcla resultante se calentó a 90ºC durante 1 h en un aparato de microondas, y después se concentró a presión reducida. El material restante se trató con agua (25 ml), y después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante (205 mg) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 1 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 10 min.; 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 4 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (162 mg, 87%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,21 min.; m/z (intensidad rel.) 480 (100, $(M+H)^+$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 0,19 (s, 3H), 0,23 (s, 6H), 1,08 (br s, 3H), 1,28 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1 H), 1,85-1,99 (m, 1 H), 2,25-2,37 (m, 4H), 6,82 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,44-7,60 (m, 7H), 7,75 (br s, 1 H), 7,93 (br d, J=4,5 Hz, 1 H) ppm.

El siguiente Ejemplo Intermedio se preparó de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-10-0, usando el bromuro apropiado.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-10-1	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	RT = 1,31 min; m/z = 480,32 (M+H)

Ejemplo Intermedio Int-11-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (300 mg, 0,57 mmoles), bis(pinacolatoborano) (176 mg, 0,69 mmoles, 1,2 equiv.), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) CH_2Cl_2 (47 mg, 0,06 mmoles, 10% en moles) y acetato de potasio (170 mg, 1,74 mmoles, 3,0 equiv.), en DMF (6 ml) en una atmósfera de argón se calentó a 100ºC durante 3,5 h en un aparato de microondas. La mezcla resultante se filtró, y la disolución resultante se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 2; se observó hidrólisis del ácido borónico in situ durante el análisis mediante UPLC): RT = 1,00 min.; m/z (intensidad rel.) 484 (100, (M+H)+); 967 (70, (2M+H)+).

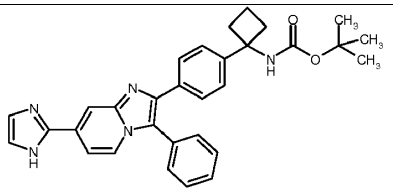
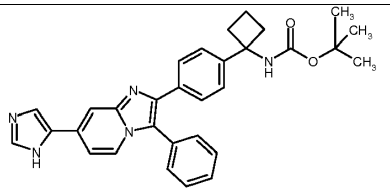
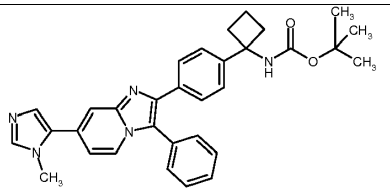
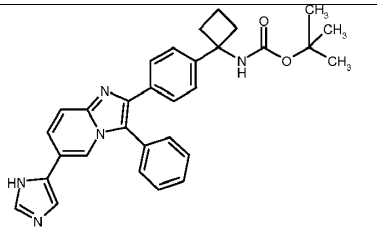
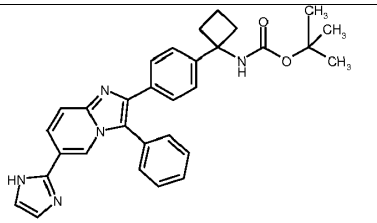
Ejemplo Intermedio Int-11-1: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido (1-14-[3-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico [preparado de una manera análoga a la descrita en el Int 11-0; 100% de rendimiento supuesto] (0,29 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió 2-bromopiridina (0,034 ml, 0,32 mmoles, 1,1 equiv.) y dioxano (1,2 ml). La disolución resultante se colocó en una atmósfera de argón, y después se añadieron complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) CH_2Cl_2 (24 mg, 0,03 mmoles, 10% en moles) y una disolución acuosa 1N de NaOH (0,9 ml, 1,84 mmoles, 6,3 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 140ºC durante 1 h en un aparato de microondas. La mezcla resultante se añadió a agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de hexano durante 2 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc durante 1 min., 70% de hexano/30% de EtOAc durante 3 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc durante 1,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc durante 2,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc durante 1 min., 100% de EtOAc durante 9,6 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (85 mg, 54% en dos etapas): UPLC-MS (Método 2): RT = 1,53 min.; m/z (intensidad rel.) 517 (100, $(M+H)^+$).

MS: m/z (intensidad rel.) 517 (100, $(M+H)^+$).

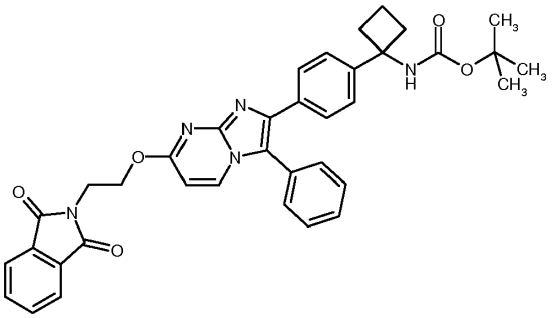
RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,08 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1 H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 2,26-2,38 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37 (dd, J=7,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,49-7,62 (m, 7H), 7,69 (dd, J=7,2, 1,7 Hz, 2H), 7,90 (app td, 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,06 (br d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-11-1: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-11-2	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(1H-imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,32 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$).
Int-11-3	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,31 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$);
Int-11-4	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,63 min; m/z (intensidad rel.) 520 (100, $(M+H)^+$)
Int-11-5	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(3H-Imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico (SOX 5458-2-4)	Método 2: RT = 1,26 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 504 (100, $(M-H)^-$)
Int-11-6	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(1H-Imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico (SOX 5417-1-1)	Método 2: RT = 1,18 min; m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 504 (100, $(M-H)^-$)

Int-11-7	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,03 min; m/z (intensidad rel.) 520 (40, $(M+H)^+$).
Int-11-8	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico (SOX 5366-1-1)	Método 2: RT = 1,16 min; m/z (intensidad rel.) 520 (100, $(M+H)^+$).
Int-11-9	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(3H-imidazol-4-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,27 min; m/z (intensidad rel.) 536 (100, (M+H)+); ES- m/z (intensidad rel.) 534 (100, $(M-H)^-$).
Int-11-10	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(1H-imidazol-2-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,30 min; m/z (intensidad rel.) 536 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 534 (100, $(M-H)^-$).
Int-11-11	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,66 min; m/z (intensidad rel.) 520 (100, $(M+H)^+$).

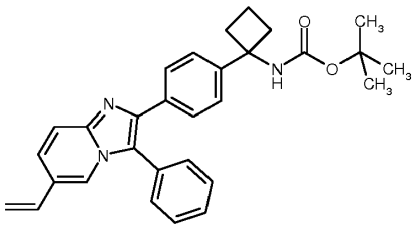
Ejemplo Intermedio Int-12-0: éster terc-butílico del ácido [1-(4-{7-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico



El Ejemplo Intermedio Int-12-0 se preparó de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-4-0.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,53 min.; m/z = 630,33 (M+H)

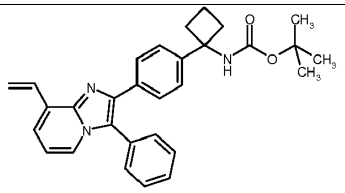
Ejemplo Intermedio Int-13-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



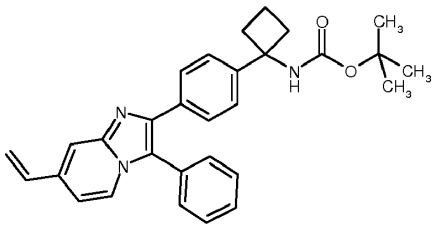
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (70 mg, 60% de pureza mediante UPLC-MS), carbonato de potasio (11,2 mg), bromuro de tetraetilamonio (22,1 mg), tributilvinilestannano (38,5 mg) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,7 mg) en THF (0,66 ml) en argón se calentó a 120ºC durante 45 min. Al enfriar, la reacción se repartió entre DCM y agua, y el extracto orgánico se secó y se concentró para dar el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,38 min.; m/z = 466,38 (M+H).

El siguiente Ejemplo Intermedio se preparó de forma análoga al Ejemplo Intermedio Int-13-0, usando el bromuro apropiado.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-13-1	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-8-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	

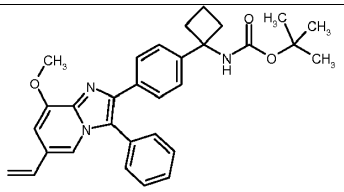
Ejemplo Intermedio Int-13-2: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



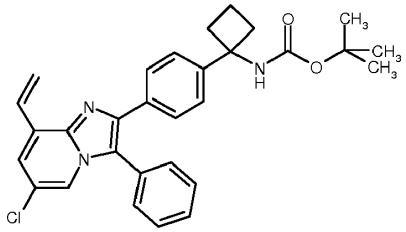
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (100 mg, 0,19 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (2,2 mg, 0,2 mmoles, 1,0% en moles) en DME (1,5 ml) en una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla resultante se añadió K_2CO_3 (26,7 mg, 0,19 mmoles, 1,0 equiv.) y agua (0,5 ml), seguido de complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano piridina (46,4 mg, 0,19 mmoles, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h, con monitorización mediante UPLC-MS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 99% de CH_2Cl_2/1% de MeOH durante 1 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 10 min.; 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 5,2 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (77 mg, 85%),:

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,23 min.; m/z (intensidad rel.) 466 (100, $(M+H)^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-13-2: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-13-3	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,56 min; m/z (intensidad rel.) 496 (100, $(M+H)^+$), 993 (80, $(2M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 494 (80, $(M-H)^-$).

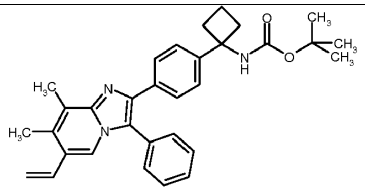
Ejemplo Intermedio Int-13-4: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-3-fenil-8-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



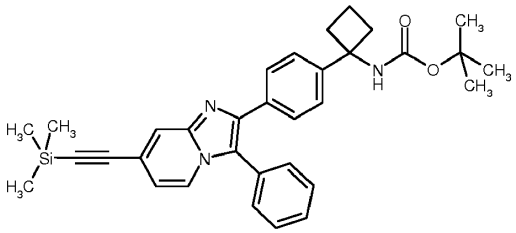
En un vial de microondas se calentaron a 110ºC durante 16 horas (bloque calenfactor) 105 mg (0,19 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 45,7 mg (0,19 mmoles) de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano x piridina, 21,9 mg (0,019 mmoles) de tetraquistrifenilfosfinapaladio(0) y 26,2 mg (0,19 mmoles) de carbonato de potasio en 1,48 ml de dimetoxietano y 0,52 ml de agua. La mezcla de reacción se vertió en agua/cloruro de amonio saturado/diclorometano, y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y el disolvente se eliminó. El producto bruto (120,9 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,75 min.; m/z = 500 (ES+, M+1)

El siguiente ejemplo intermedio se había preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-13-4, haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico en las condiciones apropiadas.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
Int-13-5	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7,8-dimetil-3-fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico		RT = 1,21 min; m/z = 494 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-14-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (SOX 5226-1-1)

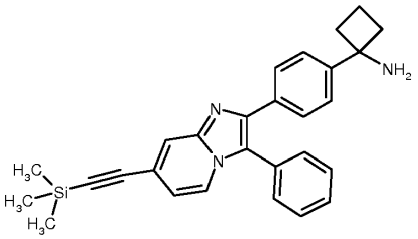


A una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (100 mg, 0,19 mmoles), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) CH_2Cl_2 (7,9 mg, 0,01 mmoles, 5% en moles) y yoduro de cobre(I) (3,7 mg, 0,019 mmoles, 10% en moles) en DMF (2 ml), en una atmósfera de argón, se añadió trimetilsililacetileno (0,08 ml, 0,58 mmoles, 3,0 equiv.) y trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmoles, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 90ºC durante 1 h en un aparato de microondas, y después se concentró a presión reducida. El material restante se separó entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante (112 mg) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 99% de CH_2Cl_2/1% de MeOH durante 1 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 10 min.; 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH durante 5,2 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (84 mg, 82%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,73 min.; m/z (intensidad rel.) 536 (100, (M+H)+).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 0,19 (s, 3H), 0,23 (s, 6H), 1,08 (br s, 3H), 1,28 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1 H), 1,85-1,99 (m, 1 H), 2,25-2,37 (m, 4H), 6,82 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,44-7,60 (m, 7H), 7,75, br s, 1H), 7,93 (br d, J=4,5 Hz, 1 H) ppm.

Ejemplo Intermedio 14-1: 1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina

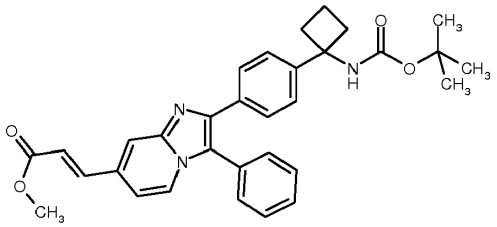


A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (84 mg, 0,16 mmoles) en MeOH (0,8 ml) y CH_2Cl_2 (1,3 ml) se añadió una disolución 4 molar de HCl en dioxano (0,8 ml, 3,1 mmoles, 20 equiv.), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h con monitorización mediante UPLC-MS, y la disolución resultante se concentró a presión reducida. El material restante (84 mg) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 1 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 10 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 5,2 min.). El material parcialmente purificado resultante (48 mg) se trituró con éter diisopropílico para dar 1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (18 mg, 24%). La disolución de éter diisopropílico resultante se concentró a presión reducida. El material restante se trituró con éter diisopropílico para dar 1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (20 mg, 30%, 54% total):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,67 min.; m/z (intensidad rel.) 436 (10, $(M+H)^+$), 871 (50, $(2M+H)^+$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 0,04 (s, 9H), 1,35-1,43 (m, 1 H), 1,70-1,77 (m, 1 H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 6,61, (dd, J=7,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,28-7,40 (m, 7H), 7,55 (s, 1 H), 7,72, (d, J=6,8, 1 H) ppm.

Ejemplo Intermedio Int-15-0: éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrílico

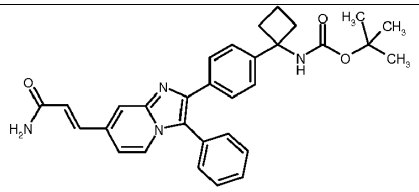
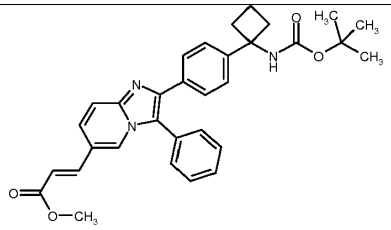


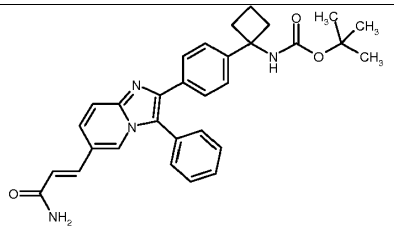
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (534 mg, 1,03 mmoles), acrilato de metilo (0,19 ml, 2,06 mmoles, 2,0 equiv.), trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmoles, 1,1 equiv.), acetato de paladio(II) (17 mg, 0,08 mmoles, 7% en moles) y tri(2-tolil)fosfina (53 mg, 0,18 mmoles, 17% en moles) en acetonitrilo (7 ml) se calentó a 150ºC durante 2 h en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se mezcló con agua (10 ml), con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), y con CH_2Cl_2 (25 ml), con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4 anh.), y se concentró a presión reducida para dar éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrílico (452 mg, 75%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,52 min.; m/z (intensidad rel.) 524 (100, $(M+H)^+$); ES-:

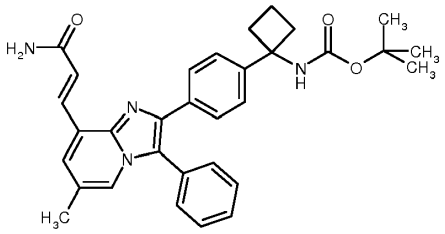
m/z (intensidad rel.) 522 (10, $(M-H)^-$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-15-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-15-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-((E)-2-carbamoil-vinil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,10 min; m/z (intensidad rel.) 509 (100, $(M+H)^+$).
Int-15-2	 éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acrílico	Método 2: RT = 1,40 min; m/z (intensidad rel.) 524 (30, $(M+H)^+$).

Int-15-3	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-((E)-2-carbamoil-vinil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,07 min; m/z (intensidad rel.) 509 (100, $(M+H)^+$).

Ejemplo Intermedio Int-16-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-((E)-2-carbamoil-vinil)-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

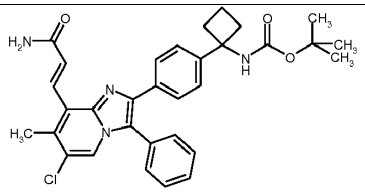


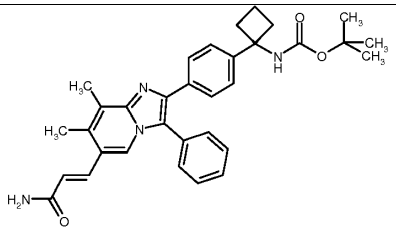
Se calentaron en el microondas a 110ºC durante 60' 50 mg (0,09 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-Bromo-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 13,4 mg (0,19 mmoles) de acrilamida, 4,86 mg (0,016 mmoles) de tri-2-tolilfosfano, 2,1 mg (0,009 mmoles) de acetato de paladio(II) y 0,02 ml (0,1 mmoles) de trietilamina en 0,7 ml de acetonitrilo desgasificado. Debido a una reacción incompleta, se añadieron otros 13,3 mg de acrilamida y 4,2 mg de acetato de paladio(II), y el calentamiento en el microondas se continuó durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió en agua/cloruro de amonio saturado/diclorometano, y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron, y el disolvente se eliminó. El producto bruto (76 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano/acetato de etilo), produciendo 24,2 mg (49,3%) del compuesto deseado.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,45 min.; m/z = 523 (ES+, M+1)

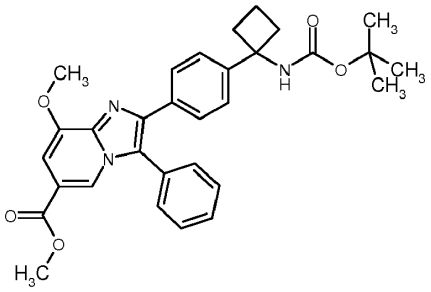
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,13 -7,72 (m, 11 H), 5,89 (muy br., 1 H), 5,59 (muy br., 1 H), 2,35-2,68 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,92 (m, 1 H), 1,12-1,50 (m, 9H) ppm.

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-16-0, haciendo reaccionar los intermedios correspondientes en las condiciones apropiadas.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
Int-16-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-((E)-2-carbamoil-vinil)-6-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT = 1,46 min; m/z = 557 (ES+, M+1)

Int-16-2	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-((E)-2-carbamoil-vinil)-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico		RT = 1,06 min; m/z = 537 (ES+, M+1)

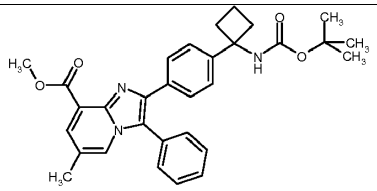
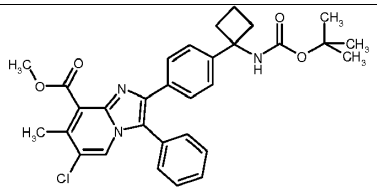
Ejemplo Intermedio Int-17-0: éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

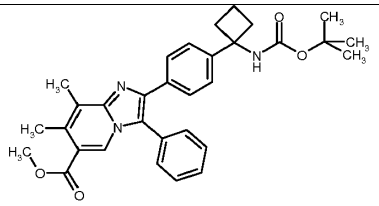
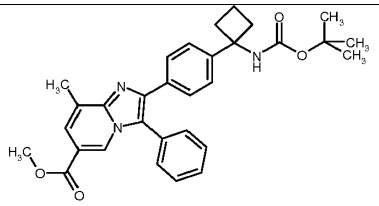
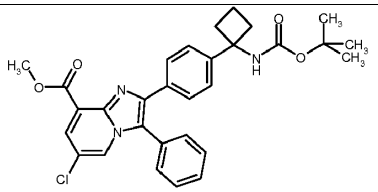


La siguiente reacción se llevó a cabo en un reactor de autoclave de 50 ml. Se disolvió éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (700 mg, 1,28 mmoles) en metanol/THF (10:1, 20 ml), y se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (210 mg) y trietilamina (200 μl). La mezcla se purgó con CO y se agitó a rt a una presión de CO de 11 bares durante 1 hora. El sistema se vació, se colocó a una presión de CO de 10 bares, y la mezcla se calentó a 100ºC a esta presión toda la noche. Tras una absorción de CO de 2,8 bares, la reacción se enfrió, la presión se liberó, y la mezcla se concentró *a vacío.* La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución: hexano hasta hexano:EtOAc 3:7) dio el producto (480 mg, 70%).

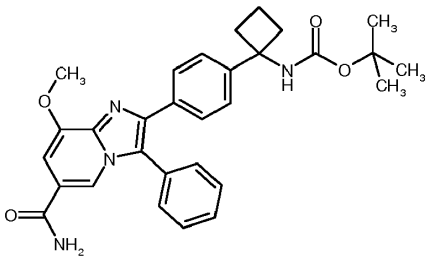
UPLC-MS: RT = 1,66 min.; m/z = 528,25 (M+H).

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de forma análoga al ejemplo intermedio Int-17-0, haciendo reaccionar los materiales de partida correspondientes con monóxido de carbono en un autoclave.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
Int-17-1	 éster metílico del ácido 2-[4-[1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 7,98 (br., 1H), 7,75 (1H), 7,48-7,62 (m, 8H), 7,28 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,18-2,42 (m, 7H), 1,81-2,01 (m,1H), 1,62-1,81 (m, 1H), 0,94-1,40 (m, 9H) ppm.	
Int-17-2	 éster metílico del ácido 2-[4-[1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-6-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico		RT = 1,51 min; m/z = 546 (ES+, M+1)

Int-17-3	 éster metílico del ácido 2-[4-[1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 8,28 (s, 1H), 7,40-7,68 (m, 8H), 7,28 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,96-1,43 (m, 9H) ppm.	
Int-17-4	 éster metílico del ácido 2-[4-[1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 8,31 (br., 1H), 7,45-7,68 (m, 9H), 7,28 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,22-2,42 (m, 4H), 1,82-2,02 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H), 0,98-1,42 (m, 9H) ppm.	
Int-17-5	 éster metílico del ácido 2-[4-[1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico		RT = 1,43 min; m/z = 532 (ES+, M+1)

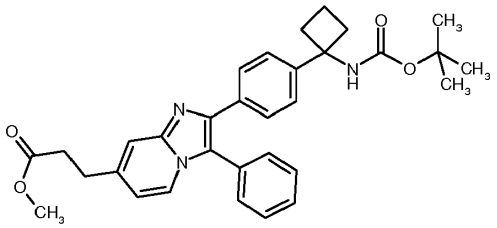
Ejemplo Intermedio Int-18-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (200 mg) y una disolución de amoníaco en metanol (7M, 2,65 ml) se calentó a 120ºC durante 6 horas bajo irradiación de microondas. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío*. La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,26 min.; m/z = 513,25 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-19-0: éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-propiónico

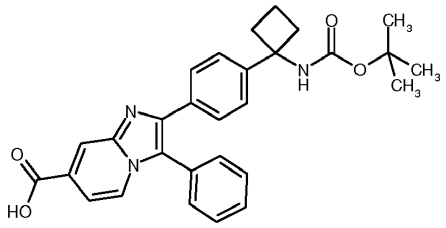


Una mezcla de éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrílico (450 mg, 0,86 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g) en MeOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, y la mezcla resultante se filtró. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: gradiente desde 100% de hexano hasta 80% de hexano/20% de EtOAc durante 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc durante 3 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc durante 3,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc durante 14,6 min.) para dar éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-propiónico (208 mg, 46%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,50 min.; m/z (intensidad rel.) 526 (100, $(M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 524 (10, $(M-H)^-$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,06 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,72 (br s, 1 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,25-2,36 (m, 4H), 2,69 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,89 (t; J=7,5 Hz, 2H), 3,57, (s, 3H), 6,77 (dd, J=7,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,58 (m, 9H), 7,85-7,90 (br m, 1 H) ppm.

Ejemplo Intermedio Int-20-0: ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico

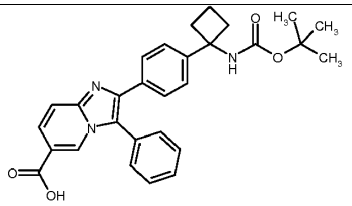


A una disolución de éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (2,30 g, 4,60 mmoles) en MeOH (77 ml) se añadió una disolución de NaOH (3,7 g, 9,24 mmoles, 2,0 equiv.) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución transparente resultante se concentró a presión. El material restante se trató con agua (50 ml), se hizo ácido con una disolución acuosa 2N de HCl, y se extrajo con una disolución 4:1 de CH_2Cl_2/isopropanol (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (2,4 g, 107%):

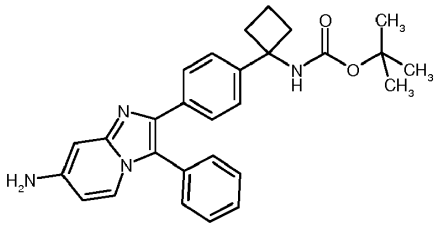
UPLC-MS (Método 2): RT = 0,85 min.; m/z (intensidad rel.) 484 (100, $(M+H)^+$), 967 (30, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 482 (100, $(M-H)^-$), 965 (10, $(2M-H)^-$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,06 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1 H), 1,85-2,10 (m, 1 H), 2,25-2,37 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=7,3, 1,1 Hz, 1 H) 7,48-7,62 (m, 7H), 8,03 (br d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 13,50 (br s, 0,5H) ppm.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-20-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-20-1	 Ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Método 2: RT = 0,78 min; m/z (intensidad rel.) 484 (100, $(M+H)^+$), 967 (80, $(M+H)^+$).

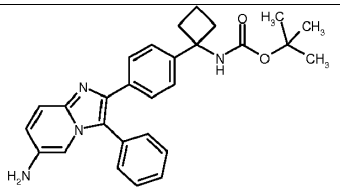
Ejemplo Intermedio Int-21-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-amino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



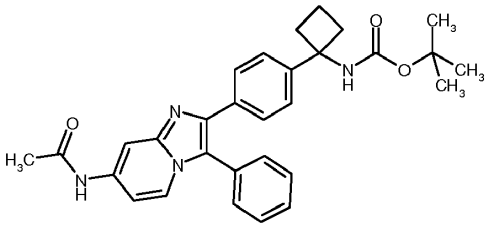
A una disolución de ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (1,20 g, 0,86 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g) en MeOH (20 ml) en DMF (40 ml) y agua (3,4 ml) se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmoles, 1,1 equiv.) seguido de azida difenilfosforílica (751 mg, 2,73 mmoles, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 10 minutos, a 100ºC durante 6 h, y a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla resultante se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmoles, 1,1 equiv.) seguido de azida difenilfosforílica (751 mg, 2,73 mmoles, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 100ºC durante 12 h. La mezcla resultante se separó entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El material restante (1,4 g) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 3,5 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 1 min.; 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 5,5 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 6 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 10,2 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-amino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (508 mg, 45%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,36 min.; m/z (intensidad rel.) 453 (100, $(M+H)^+$).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-21-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-21-1	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-amino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,26 min; m/z (intensidad rel.) 455 (100, $(M+H)^+$), 909 (60, $(2M+H)^+$).

Ejemplo Intermedio Int-22-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-acetilamino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico

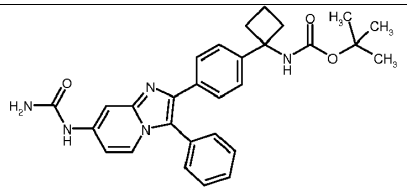
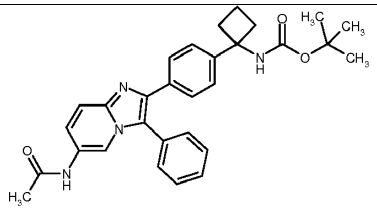
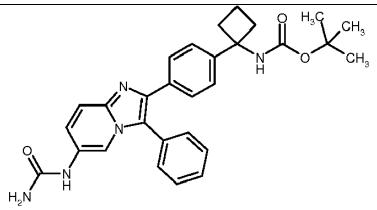
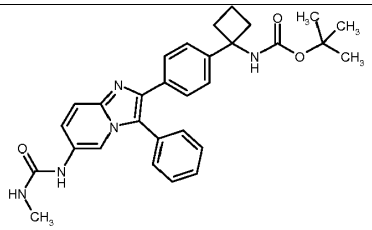


Una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-amino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico [preparada de una manera análoga a la descrita en el Int-21-0] (225 mg, 0,50 mmoles), anhídrido acético (0,061 ml, 6,4 mmoles, 1,3 equiv.) y piridina (0,10 ml, 1,24 mmoles, 2,5 equiv.) en CH_2Cl_2 (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla resultante se añadió a agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 2 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 1 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 4,5 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 4 min., 90% de CH_2Cl_2:10% de

MeOH durante 3 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 5 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 4,8 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-acetilamino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (151 mg, 61%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,28 min.; m/z (intensidad rel.) 497 (300, $(M+H)^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-22-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura/Nombre	UPLC-MS
Int-22-1	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-ureido-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,21 min; m/z (intensidad rel.) 497 (100, $(M+H)^+$), 994 (100, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 495 (100, $(M-H)^-$), 992 (30, $(2M-H)^-$).
Int-22-2	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-acetilamino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,26 min; m/z (intensidad rel.) 497 (70, $(M+H)^+$), 993 (100, $(2M+H)^+$).
Int-22-3	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-6-ureido-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,26 min; m/z (intensidad rel.) 497 (70, $(M+H)^+$), 993 (100, $(2M+H)^+$).
Int-22-4	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(3-metil-ureido)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,23 min; m/z (intensidad rel.) 512 (100, $(M+H)^+$), 993 (5, $(2M+H)^+$).

Int-22-5	éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-metanosulfonilamino-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 0,93 min; m/z (intensidad rel.) 533 (100, $(M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 531 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermedio Int-23-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(3-metil-ureido)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (100 mg, 0,193 mmoles), Pd_2dba_3 (3,6 mg, 0,004 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7 mg, 0,012 mmoles), carbonato de cesio (75 mg, 0,231 mmoles) y metilurea (74 mg, 1,0 mmoles) en dioxano (2,3 ml) y DMF (0,8 ml) se desgasificó, se colocó en una atmósfera de argón, y se calentó a 110ºC durante 5 horas. Al enfriar, la reacción se repartió entre disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y DCM, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto (100 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,16 min.; m/z = 512,28 (M+H).

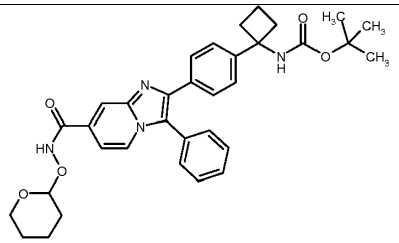
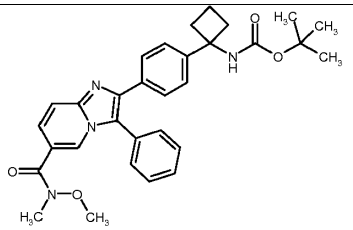
Ejemplo Intermedio Int-24-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(metoxi-metil-carbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico

Una mezcla de ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico [preparado de una manera análoga a la descrita en Int-20-0] (750 mg, 1,55 mmoles), sal HCl de N-metil-O-metil-hidroxilamina (227 mg, 2,33 mmoles, 1,5 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,30 mmoles, 6,0 equiv.) y PyBOP (1,01 g, 1,94 mmoles, 1,25 equiv.) en DMF (23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (25 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 100% de hexano durante 1 min., gradiente hasta 75% de hexano/25% de EtOAc durante 1 min., 75% de hexano/25% de EtOAc durante 3 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc durante 1 min., 50% de hexano/50% de EtOAc durante 4,5 min, gradiente hasta 25% de hexano/75% de EtOAc durante 2,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc durante 2 min., 100% de EtOAc durante 10,6 min.) para dar éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(metoxi-metil-carbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico (679 mg, 76%):

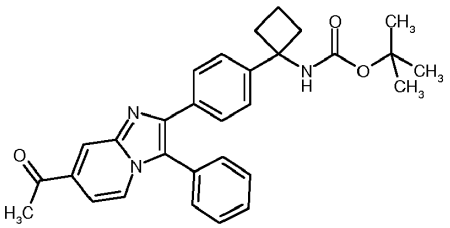
UPLC-MS (Método 2): RT = 1,42 min.; m/z (intensidad rel.) 527 (100, $(M+H)^+$); ES-:

m/z (intensidad rel.) 525 (40, $(M-H)^-$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-24-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-24-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(tetrahidro-piran-2-iloxicarbamoil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 0,96 min; m/z (intensidad rel.) 583 (100, $(M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 581 (30, $(M-H)^-$).
Int-24-2	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(metoxi-metil-carbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 1,36 min; m/z (intensidad rel.) 527 (100, $(M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 525 (5, $(M-H)^-$).

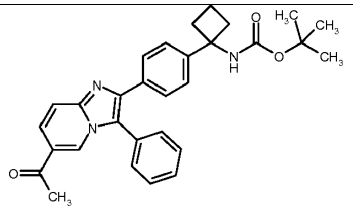
Ejemplo Intermedio Int-25-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-acetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



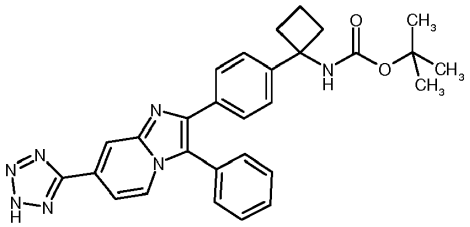
A una disolución de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(metoxi-metil-carbamoil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico [preparado de una manera análoga a la descrita en el Int-24-0] (250 mg, 0,48 mmoles) en THF (10 ml) en una atmósfera de argón a 0ºC se añadió una disolución 3 M de cloruro de metilmagnesio en THF (0,4 ml, 1,2 mmoles, 2,5 equiv.). El resultante se agitó durante 1 h a 0ºC, y después durante 5 h a temperatura ambiente. El material resultante se añadió a una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 100% de hexano durante 1 min., gradiente hasta 75% de hexano/25% de EtOAc durante 1 min., 75% de hexano/25% de EtOAc durante 3 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc durante 1 min., 50% de hexano/50% de EtOAc durante 4,5 min., gradiente hasta 25% de hexano/75% de EtOAc durante 2,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc durante 2 min., 100% de EtOAc durante 10,6 min.) para dar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-acetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (151 mg, 66%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,43 min.; m/z (intensidad rel.) 482 (60, $(M+H)^+$), 964 (100, $(M+H)^+$),; ES-: m/z (intensidad rel.) 479 (10, $(M-H)^-$).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-25-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-25-1	 éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-acetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico	Método 2: RT = 1,40 min; m/z (intensidad rel.) 482 (100, $(M+H)^+$), 963 (30, $(M+H)^+$).

Ejemplo Intermedio Int-26-0: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



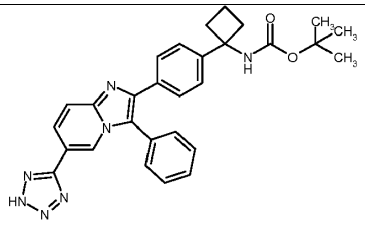
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (200 mg, 0,43 mmoles), azida sódica (336 mg, 5,16 mmoles, 12 equiv.), NH_4Cl (276 mg, 5,16 mmoles, 12 equiv.) y DMF (4,3 ml) se calentó en una atmósfera de argón durante 3,5 h a 150ºC en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con una mezcla 4:1 de CH_2Cl_2/isopropanol (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 80% de hexano/20% de EtOAc durante 3,0 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc durante 13,7 min.), para dar éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-7-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico (0,12 g, 52%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 0,90 min.; m/z (intensidad rel.) 5,08 (100, $(M+H)^+$).

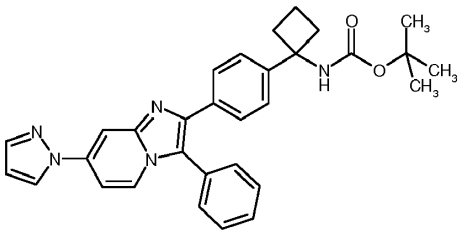
MS: m/z (intensidad rel.) 508 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 506 (100, $(M-H)^-$).

RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,07 (br s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,73 (br s, 1 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 2,27-2,36 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,3, 2H), 7,49-7,60 (m, 8H), 8,08 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1 H) ppm.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo Intermedio Int-26-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-26-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico	Método 2: RT = 0,85 min; m/z (intensidad rel.) 508 (100, $(M+H)^+$).

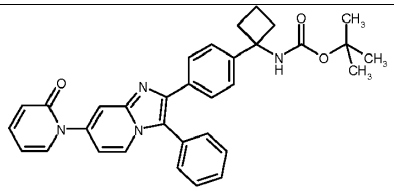
Ejemplo Intermedio Int-27-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-pirazol-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



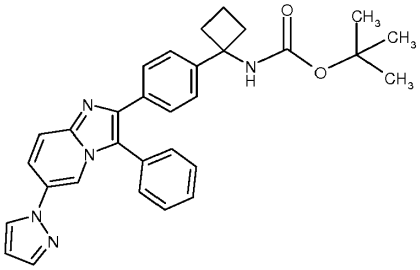
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (230 mg, 0,44 mmoles), pirazol (39 mg, 0,58 mmoles), yoduro de cobre (I) (8,5 mg, 0,044 mmoles), fosfato de potasio (186 mg, 0,88 mmoles) y etilendiamina (3 ul, 0,044 mmoles) en dioxano (2,4 ml) se desgasificó, se colocó en una atmósfera de argón, y se calentó a 110ºC durante 5 horas. Al enfriar, la reacción se repartió entre disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y DCM, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto (100 mg). La reacción se repitió usando otros 150 mg del intermedio de bromuro, para dar otro lote del compuesto del título bruto (140 mg). La purificación mediante cromatografía dio el compuesto del título (200 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,48 min.; m/z = 506,23 (M+H).

El siguiente ejemplo intermedio se preparó de forma análoga.

Ejemplo intermedio	Estructura / nombre	UPLC-MS
Int-27-1	 éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-imidazo[1,2a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)carbámico	RT = 1,26 min; m/z 533,25 (M+H)

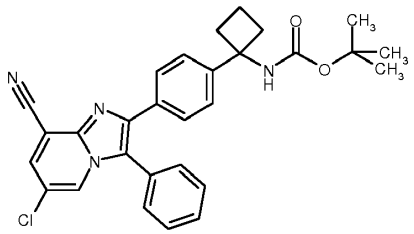
Ejemplo Intermedio Int-28-0: (1-{4-[3-fenil-6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de {1-[4-(6-bromo-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (véase Int 4-18, 230 mg, 0,443 mmoles), yoduro de cobre(I) (12,6 mg, 0,07 mmoles), 1H-pirazol (36,5 mg, 0,537 mmoles), carbonato de potasio (36,5 mg, 0,537 mmoles) y quinolin-8-ol (9,73 mg, 0,007 mmoles) en 0,6 ml de DMSO se calentó hasta 150ºC durante 7 h en una atmósfera de argón. La mezcla se trituró con disolución al 10% de hidróxido de amonio y carbón. Tras filtrar a través de Celite, la almohadilla del filtro se lavó con acetato de etilo. Las disoluciones combinadas se lavaron con salmuera y se filtraron a través de un filtro de silicona. Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío.* El material bruto se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Chromatorex RP C-18 10_m; 125*30mm, acetonitrilo/agua 30/70 → acetonitrilo/agua 100/0) para dar 20 mg del compuesto del título (9% de rendimiento global).

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,25 min.; m/z [ES+] = 506 (M+1)+.

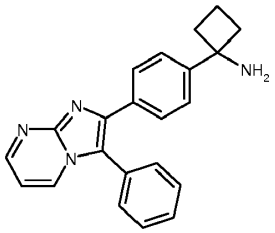
Ejemplo Intermedio Int-29-0: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-cloro-8-ciano-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico



Se calentaron en el microondas a 110ºC durante tres horas 300 mg (0,54 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-Bromo-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, ejemplo intermedio Int-400-12, 3,5 mg (0,054 mmoles) de cinc, 44,3 mg (0,054 mmoles) de 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio(II) y 127,4 mg (1,08 mmoles) de cianuro de cinc en 4,5 ml de N,N-dimetilacetamida (desgasificada). Debido a una reacción incompleta, se añadieron más cinc, catalizador y cianuro de cinc, y la agitación se continuó a 150ºC durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua/cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y el disolvente se eliminó. El producto bruto (530 mg > 100%) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,56 min.; m/z = 499 (ES+, M+1)

Ejemplo 1-0: 1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina



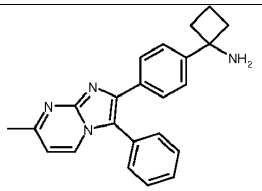
A una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto (390 mg) en DCM (0,9 ml) y metanol (0,57 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,77 ml), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo tres veces con una mezcla de DCM/metanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo. La purificación se consiguió mediante cromatografía [sílice de fase amínica; gradiente de elución: hexano hasta EtOAc], seguido de trituración con éter diisopropílico a 0ºC para dar el compuesto del título (21,9 mg).

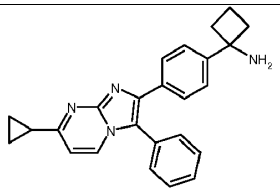
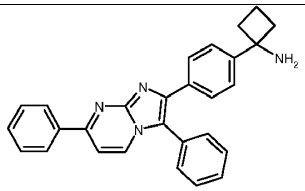
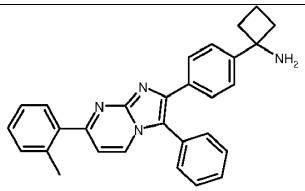
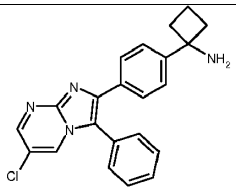
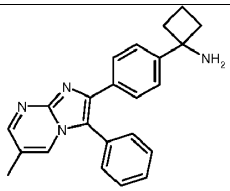
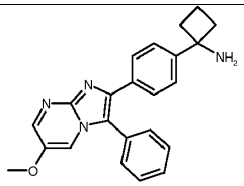
UPLC-MS: RT = 0,76 min.; m/z = 324,54 (M-NH_2);

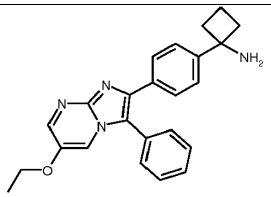
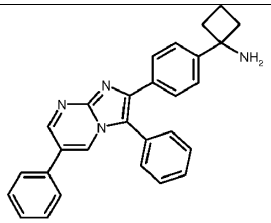
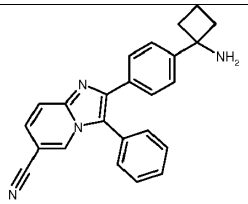
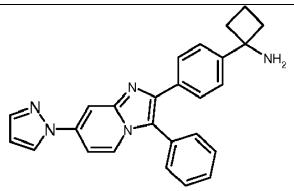
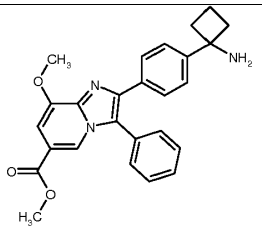
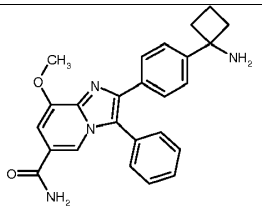
MS (ESI): 324,17 (M-NH_2, 100%), 341,21 (M+1);

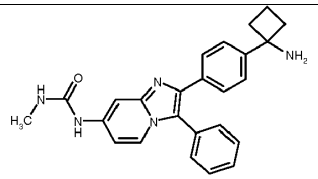
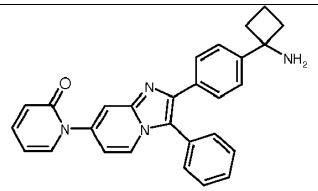
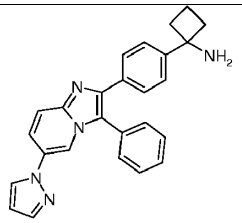
RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,59 (dd, 1 H), 8,46 (dd, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 7H), 7,41 (d, 2H), 7,04 (dd, 1 H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 1,89 - 2,13 (m, 5H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1-0. En algunos casos, la cromatografía no fue necesaria; la trituración con éter diisopropílico a 0ºC fue suficiente para obtener los compuestos puros.

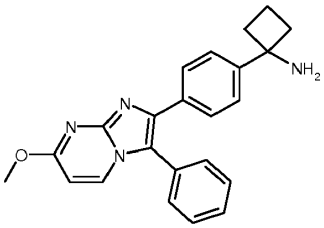
Ejemplo	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
1-1	 1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,29 (d, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 7H), 7,35 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 0,79 min; m/z = 338,55 (M-NH_2)

1-2	 1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,22 (d, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 2,31 - 2,39 (m, 2H), 2,15 - 2,23 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 1,90 - 2,01 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 1H), 1,06 - 1,08 (m, 4H) ppm.	RT = 0,87 min; m/z = 364,53 (M-NH_2)
1-3	 1-[4-(3,7-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,49 (d, 1H), 8,24 - 8,26 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 11H), 7,40 (d, 2H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 1,92 - 2,10 (m, 3H), 1,59 - 1,69 (m, 1H) ppm.	RT = 0,97 min; m/z = 400,55 (M-NH_2)
1-4	 1-[4-(3-fenil-7-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(600 MHz, d6-DMSO): δ 8,47 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 8H), 7,36 - 7,43 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), [s, 3H, oscurecido por el disolvente], 2,36 - 2,41 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,95 - 2,01 (m, 1H), 1,61 - 1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 1,06 min; m/z = 414,17 (M-NH_2)
1-5	 1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 0,92 min; m/z = 358,45 (M-NH_2)
1-6	 1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,43 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 7H), 7,33 (d, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82 - 2,09 (m, 5H), 1,51 - 1,64 (m, 1H) ppm.	RT = 0,80 min; m/z = 338,54 (M-NH_2)
1-7	 1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 0,87 min; m/z = 354,21 (M-NH_2)

1-8	 1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO): δ 8,43 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,57 (m, 7H), 7,33 (d, 2H), 3,97 (q, 2H), 2,28 - 2,35 (m, 2H), 1,86 - 2,06 (m, 3H), 1,54 - 1,63 (m, 1H), 1,29 (t, 3H) ppm.	RT = 0,86 min; m/z = 368,53 (M-NH_2)
1-9	 1-[4-(3,6-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,94 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,39 - 7,63 (m, 12H), 2,33 - 2,41 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 1,92 - 2,11 (m, 3H), 1,56 - 1,69 (m, 1H) ppm.	RT = 1,05 min; m/z = 400,25 (M-NH_2)
1-10	 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8,67 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 8H), 7,34 (d, 2H), 2,27. 2,35 (m, 2H), 1,88. 2,04 (m, 5H), 1,53 - 1,63 (m, 1H) ppm.	
1-11	 1-[4-(3-Fenil-7-pirazol-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,26 min; m/z = 406,16 (M+H)
1-12	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT=1,28min; m/z 411,14 (ES+; M-NH_2)
1-13	 amida del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,11 (br s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 8H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 2,19 (br s, NH_2), 1,88 - 2,04 (m, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 1H) ppm.	Método 2: RT = 0,97 min; m/z 413,33 (ES+; M+H)

	imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		
1-14	 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-3-metil-urea		Método 2: RT = 1,06 min; m/z 412,16 (ES+; M+H)
1-15	 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-1H-piridin-2-ona		Método 2: RT = 1,09 min; m/z 433,18 (ES+; M+H)
1-16	 1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}ciclobutanamina	(400 MHz, d6-DMSO): δ 8,49 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,50-7,63 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 2,26 - 2,36 (m, 3H), 1,88-2,04 (m, 2H),1,59 (m, 1H) ppm, N<u>H</u>$_2$ no está aasignado.	Método 2: RT = 0,82 min; m/z (ES^+) = 389 $(M-NH_2)^+$;

Ejemplo 2-0: 1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina



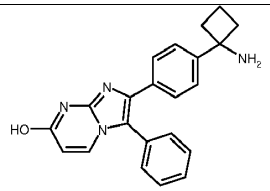
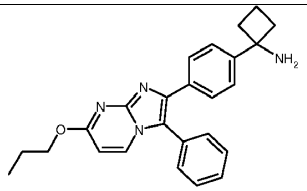
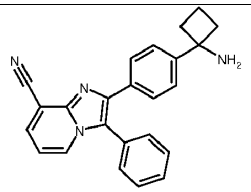
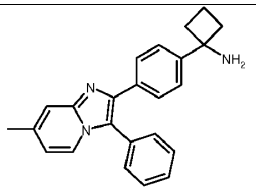
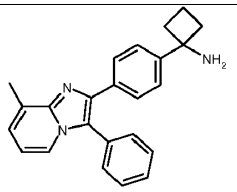
A una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto (550 mg) en DCM (3 ml) y metanol (1,9 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5,8 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo tres veces con una mezcla de DCM/metanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía [sílice; gradiente de elución: DCM hasta DCM/etanol 8:2] para dar el compuesto del título (220 mg).

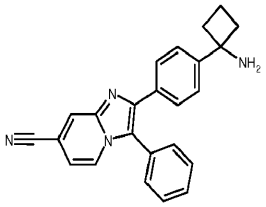
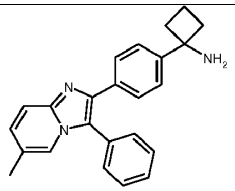
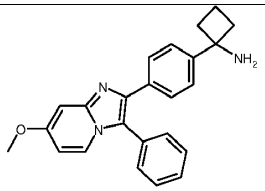
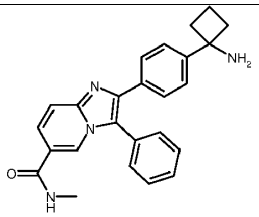
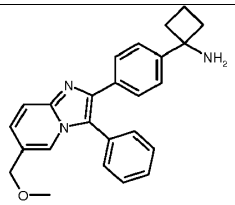
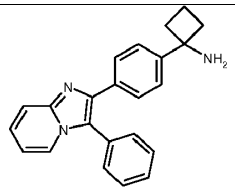
UPLC-MS: RT = 0,77 min.; m/z = 354,52 ($M-NH_2$);

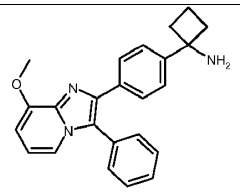
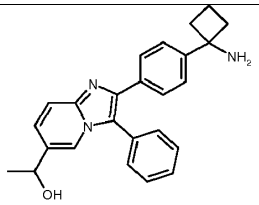
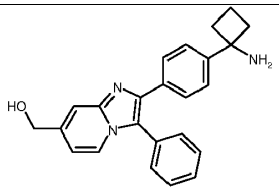
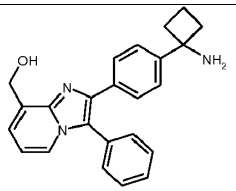
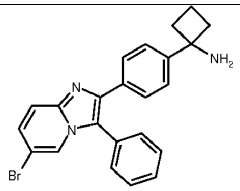
MS (ESI): 353,99 (M-NH_2, 100%), 371,01 (M+1);

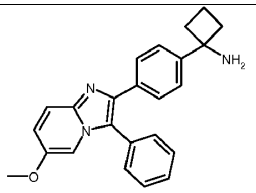
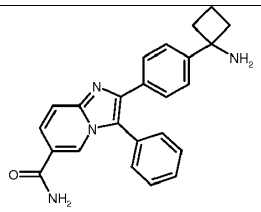
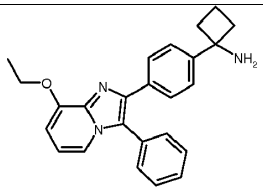
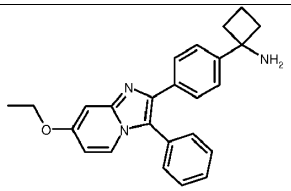
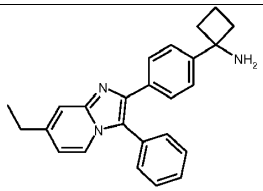
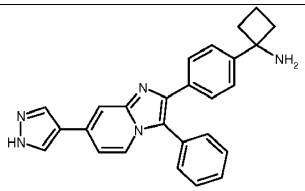
RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,21 (d, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 7H), 7,36 (d, 2H), 6,54 (d, 1 H), 3,99 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,42 (br s), 1,92 - 2,09 (m, 3H), 1,58 - 1,68 (m, 1 H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 2-0, con la excepción de que se aislaron los ejemplos de las sales ácidas de HCl de la reacción mediante filtración.

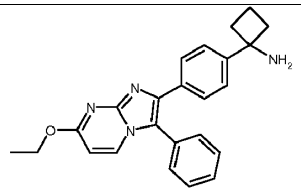
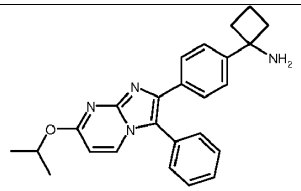
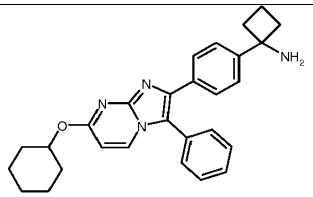
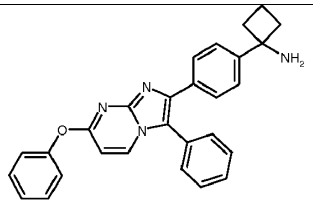
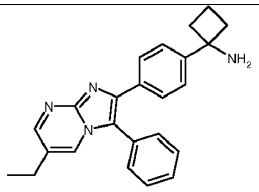
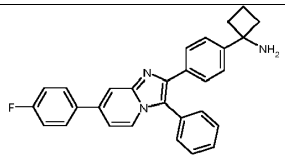
Ejemplo	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
2-1	 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol	(500 MHz, d6-DMSO): δ 7,76 (d, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,65 - 1,71 (m, 1H) ppm.	RT = 0,75 min; m/z = 340,55 (M-NH_2); m/z (ES-) 355,48 (M-1)
2-2	 1-[4-(3-fenil-7-propoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,16 (d, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 1,87 - 2,04 (m, 3H + NH_2), 1,67 - 1,84 (m, 2H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 0,97 (t, 3H) ppm.	RT = 1,00 min; m/z = 382,14 (M-NH_2)
2-3	 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,24 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 7H), 6,99 (t, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,15 (br s, NH_2), 1,87-2,06 (m, 3H), 1,52-1,64 (m, 1H) ppm.	RT = 0,96 min; m/z = 348,15 (M-NH_2); m/z (ES-) 409,05 (M-H+HCO_2H)
2-4	 1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 0,76 min; m/z = 354,19 (M+H)
2-5	 1-[4-(8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,80 (d, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 5H), 7,44 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 3H + NH_2), 1,53 - 1,62 (m, 1H) ppm.	

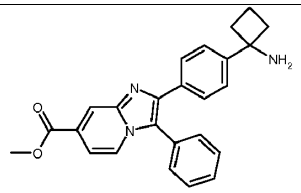
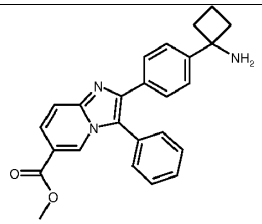
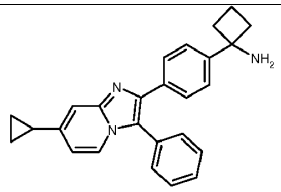
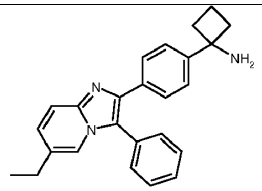
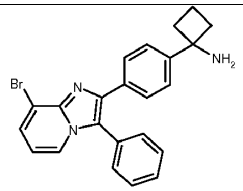
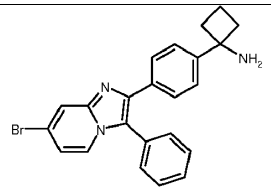
2-6	 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,43 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 7H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 2,30 - 2,37 (m, 2H), 1,91 -2,08 (m, 3H + NH_2), 1,56 - 1,65 (m, 1H) ppm.	
2-7	 1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,72 (m, 1H), 7,43 - 7,60 (m, 8H), 7,30 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,84-2,04 (m, 3H + NH_2), 1,52 - 1,63 (m, 1H) ppm.	RT = 0,86 min; m/z = 354,17 (M+H), 337,16 (M-NH_2)
2-8	 1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,79 (d, 1H), 7,42 - 7-54 (m, 7H), 7,30 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,23 - 2,35 (m, 2H). 1,84 - 2,04 (m, 3H + NH_2), 1,54 - 1,67 (m, 1H) ppm.	RT = 0,84 min; m/z = 370,17 (M+H), 353,12 (M-NH_2)
2-9	 Metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,56 (q, NH), 8,42 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,50 - 7,63 (m, 7H), 7,33 (d, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 2,09 (br s, NH_2), 1,88-2,03 (m, 3H) ppm.	RT = 0,72 min; m/z = 380,18 (M-NH_2); m/z (ES-) 441,21 (M-H+HCO_2H)
2-10	 1-[4-(6-metoximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,87 (s, 1H), 7,46 - 7,63 (m, 8H), 7,32 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 2,18 (br s, NH2), 1,86-2,05 (m, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 1H) ppm.	RT = 0,76 min; m/z = 367,19 (M-NH_2)
2-11	 1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-		Método 2: RT = 1,23 min; m/z = 340,22 (M+H)

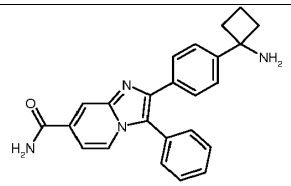
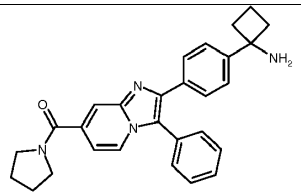
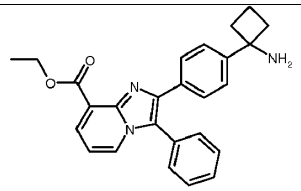
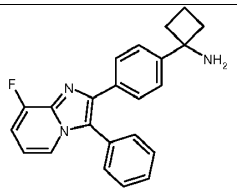
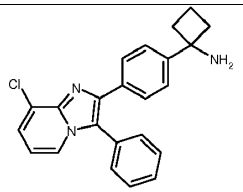
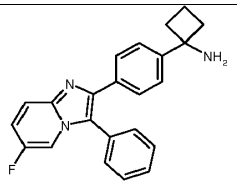
	fenil]-ciclobutilamina		
2-12	 1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,44 - 7,59 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,27-2,34 (m, 2H), 1,86 -2,03 (m, 3H + NH_2) ppm.	RT = 0,77 min; m/z = 353,17 (M-NH_2)
2-13	 1-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanol [como mezcla racémica]	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,85 (s, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,28 - 2,34 (m, 2H + NH2), 1,88 - 2,04 (m, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,29 (d, 3H) ppm.	RT = 0,67 min; m/z = 376,19 (M-NH_2); m/z (ES-) 428,22 (M-H+HCO_2H)
2-14	 {2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-metanol	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,90 (d, 1H), 7,44 - 7,58 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 2,24 - 2,36 (m, 2H + NH_2), 1,87 - 2,06 (m, 3H), 1,51 - 1,64 (m, 1H) ppm.	RT = 0,63 min; m/z = 353,19 (M-NH_2); m/z (ES-) 414,13 (M-H+HCO_2H)
2-15	 {2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il}-metanol	(XX MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,84 (d, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 7H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 6,86 (t, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H), 1,87 - 2,07 (m, 3H), 1,54 - 1,64 (m, 1H) ppm.	RT = 0,69 min; m/z = 353,18 (M-NH_2); m/z (ES-) 414,14 (M-H+HCO_2H)
2-16	 1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,01 (s, 1H), 7,49 - 7,65 (m, 8H), 7,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 2H), 2,14 (br s, NH_2), 1,90-2,03 (m, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H) ppm.	

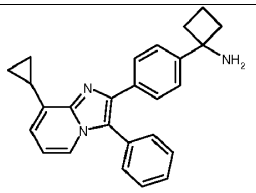
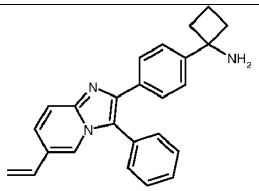
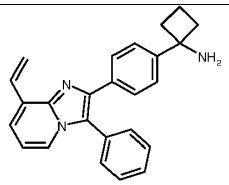
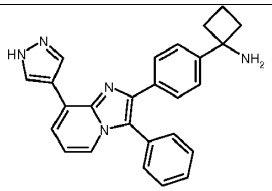
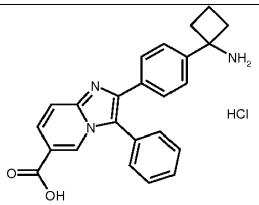
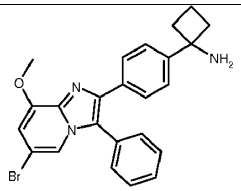
2-17	 1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,25 min; m/z = 370,18 (M+H)
2-18	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		RT = 0,67 min; m/z = 366,14 (M-NH2); 427,14 (M-H+HCO_2H, ES-)
2-19	 1-[4-(8-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 0,83 min; m/z = 367,17 (M-NH2)
2-20	 1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		UPLC-MS Método 2: RT = 1,34 min; m/z = 384,26 (M+H)
2-21	 1-[4-(7-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		UPLC-MS Método 2: RT = 1,38 min; m/z =368,29 (M+H)
2-22	 1-{4-[3-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		UPLC-MS Método 2: RT = 1,12 min; m/z = 406,30 (M+H)

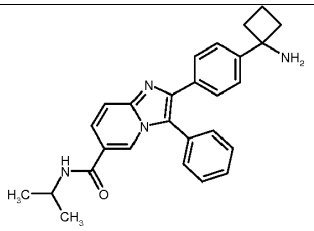
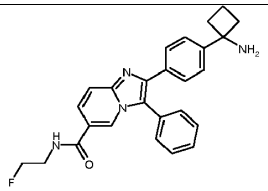
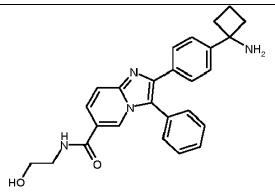
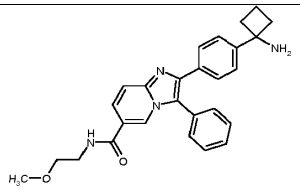
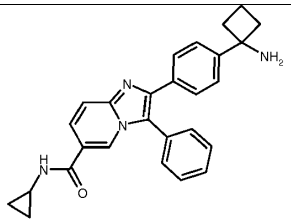
2-23	éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico		Método 2: RT = 1,20 min; m/z = 398,16 (M+H)
2-24	1-(4-{6-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fenil)-ciclobutilamina		RT = 0,60 min; m/z = 410,23 (M-NH_2); 471,20 (M-H+HCO_2H, ES-)
2-25	{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-metanol		Método 2: RT = 1,04 min; m/z = 370,18 (M+H)
2-26	1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,32 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 7H), 7,33 (m, 2H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 3H + NH_2), 1,59 (m, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,33 min; m/z = 478,23 (M+H)
2-27	1-{4-[7-(2-metoxi-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,17 (d, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), [3H oscurecido por el disolvente], 2,28 - 2,35 (m, 2H), 2,08 (br s, NH_2), 1,84 - 2,04 (m, 3H) 1,53 - 1,61 (m, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,22 min; m/z = 415,19 (M+H)
2-28	1-{4-[7-(2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,24 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,87 -2,03 (m, 3H + NH_2), 1,52 - 1,62 (s, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,29 min; m/z = 478,0 (M+H), 461,0 (M-NH_2)

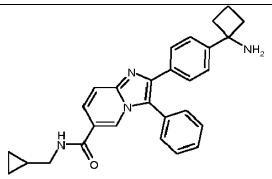
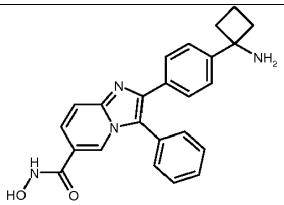
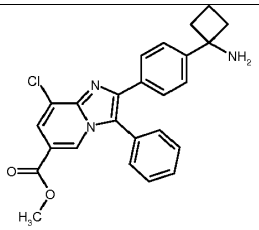
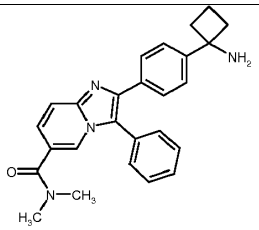
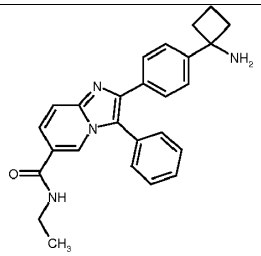
2-29	 1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,16 (d, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 1,84 -2,04 (m, 3H + NH_2), 1,35 (t, 3H) ppm	
2-30	 1-[4-(7-isopropoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,14 (d, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,35 (septete, 1H), 2,28 - 2,37 (m, 2H). 1,82-2,07 (m, 3H), 1,52 -1,65 (m, 1H), 1,34 (d, 6H) ppm	RT = 0,99 min; m/z = 382,16 (M-NH_2)
2-31	 1-[4-(7-ciclohexiloxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 1,14 min; m/z = 422,21 (M-NH_2)
2-32	 1-[4-(7-fenoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 1,00 min; m/z = 416,16 (M-NH_2)
2-33	 1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,50 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 2,61 (q, 2H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 2,25 (br s, NH_2), 1,88 - 2,05 (m, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,15 (t, 3H) ppm.	RT = 0,92 min; m/z = 369,20 (M+H)
2-34	 1-{4-[7-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,53-1,65 (m, 1H), 1,82-2,07 (m, 3H), 2,23 (br s, 1H), 2,28-2,37 (m, 2H), 7,22 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,48-7,62 (m, 7H), 7,86 (ddm, J=8,9, 3,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J=7,4 Hz, 2H) ppm.	Método 2: RT = 1,47 min; m/z = 434,29 (M+H)

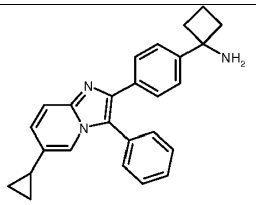
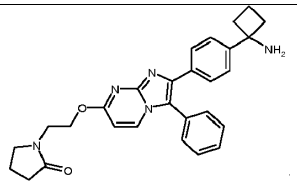
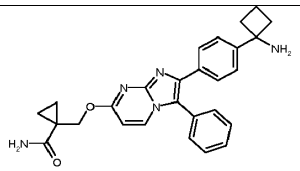
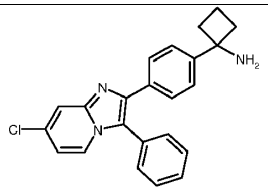
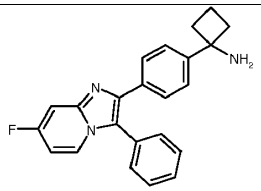
2-35	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico		Método 2: RT = 1,25 min; m/z = 398,32 (M+H)
2-36	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		RT = 0,90 min; m/z = 381,16 (M-NH_2); 442,27 (M-H+HCO_2H, ES-)
2-37	 1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(CD_3OD): δ 0,79-0,85 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 6,63, (dd, J=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1 H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 5H), 7,92 (d, J=7,2, 1H). ppm.	Método 2: RT = 1,38 min; m/z = 380,27 (M+H)
2-38	 1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,40 min; m/z = 368,22 (M+H)
2-39	 1-[4-(8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		RT = 0,98 min; m/z = 404,05 (M-NH2)
2-40	 1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,95 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,46 - 7,60 (m, 7H), 7,32 (d, 2H), 6,97 - 7,00 (m, 1H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 1,87-2,16 (m, 5H), 1,52 - 1,63 (m, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,37 min; m/z = 403,12 (M-NH_2), 837,25 (2M+H)

2-41	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico		Método 2: RT = 1,03 min; m/z = 366,23 (M-NH_2)
2-42	 {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-pirrolidin-1-il-metanona	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,97 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 7H), 7,33 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 1,79 - 2,05 (m, 9H), 1,53 - 1,63 (m, 1H) ppm	
2-43	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico		Método 2: RT = 1,32 min; m/z = 412,22 (M+H)
2-44	 1-[4-(8-Fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,79 (d, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,82 (m, 1H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 1,89 -2,05 (m, 3H), 1,55 - 1,63 (m, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,26 min; m/z = 341,15 (M-NH_2)
2-45	 1-[4-(8-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,93 (d, 1H), 7,46 - 7,61 (m, 8H), 7,34 (d, 2H), 6,84 (t, 1H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 1,84 - 2,05 (m, 5H), 1,51 - 1,63 (m, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,33 min; m/z = 357,11 (M-NH_2)
2-46	 1-[4-(6-Fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,04 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 7H), 7,34 - 7,40 (m, 3H), 2,30 -2,37 (m, 2H), 1,89 - 2,06 (m, 5H), 1,55 - 1,65 (m, 1H) ppm	Método 2: RT = 1,27 min; m/z = 341,15 (M-NH_2)

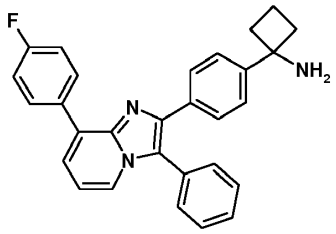
2-47	 1-[4-(8-Ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,45 min; m/z = 380,19 (M+H)
2-48	 1-[4-(3-Fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,35 min; m/z = 366,20 (M+H)
2-49	 1-[4-(3-Fenil-8-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,45 min; m/z = 349,16 (M-NH_2)
2-50	 1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,26 min; m/z = 389,16 (M-NH_2); 404,18 (M-H, ES-)
2-51	 Sal de hidrocloruro del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,68 (br s), 8,43 (m, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,56 -7,67 (m, 7H), 7,50 (d, 2H), 2,52 (4H parcialmente oscurecido por el disolvente), 2,05 - 2,19 (m, 1H), 1,67 - 1,82 (m, 1H) ppm	
2-52	 1-[4-(6-Bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 7,45 - 7,61 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,71 (br s), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,85 - 2,07 (m, 3H), 1,51 - 1,64 (m, 1H) ppm	

2-53	 iso-propilamida del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,18 min; m/z = 408,19 (M-NH_2); 423,17 (M-H, ES-)
2-54	 (2-fluoro-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,08 min; m/z = 412,16 (M-NH_2); 427,19 (M-H, ES-)
2-55	 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 0,96 min; m/z = 425,18 (M-H, ES-)
2-56	 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,07 min; m/z = 439,19 (M-H, ES-)
2-57	 ciclopropilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,11 min; m/z = 421,16 (M-H, ES-)

2-58	 ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,19 min; m/z = 435,17 (M-H, ES-)
2-59	 Hidroxiamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		RT = 0,64 min; m/z = 397,15 (M-H, ES-)
2-60	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, d6-DMSO, no corregido): δ 8,33 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,53 - 7,67 (m, 7H), 7,38 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (br s), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 1,87 - 2,01 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H) ppm.	
2-61	 dimetilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,08 min; m/z = 409,15 (M-H, ES-)
2-62	 etilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,11 min; m/z = 409,14 (M-H, ES-)

2-63	 1-[4-(6-Ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,39 min; m/z = 380,18 (M+H)
2-64	 1-(2-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloxi}-etil)-pirrolidin-2-ona		Método 4: RT = 1,09 min; m/z = 468,0 (M+H)
2-65	 amida del ácido 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloximetil}-ciclopropanecarboxílico		Método 2: RT = 1,16 min; m/z = 454,22 (M+H)
2-66	 1-[4-(7-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,35 min; m/z (intensidad rel.) 747 (30, (2M+H)+).
2-67	 1-[4-(7-Fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,26 min; m/z (intensidad rel.) 358 (50, (M+H)+), 715 (30, (2M+H)+).

Ejemplo 2-68: 1-{4-[8-(4-fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina



Se disolvieron 81 mg (0,15 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[8-(4-fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico, ejemplo intermedio Int-300-0, en 7 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (fase amínica, eluyentes: metanol/amoníaco), seguido de una cromatografía adicional (fase amínica, eluyentes: acetato de etilo/hexano), produciendo 38,2 mg (55,2%) del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 1,13 min.; m/z = 434 (ES+, M+1)

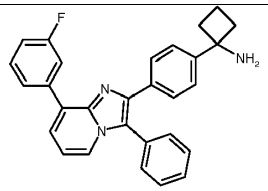
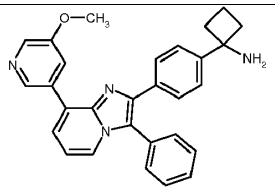
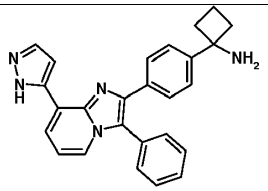
RMN ^{1}H (300 MHz, dDMSO): δ 8,22-8,35 (m, 2H), 7,99 (d, 1 H), 7,42-7,70 (m, 8H), 7,25-7,42 (m, 4H), 6,91-7,03 (m, 1H), 2,21-2,41 (m, 2H), 1,82-2,19 (m, 5H), 1,48-1,70 (m, 1 H) ppm.

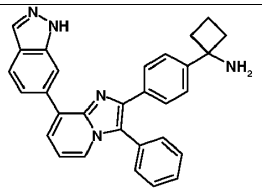
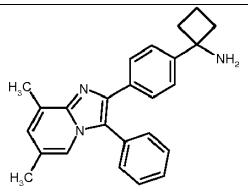
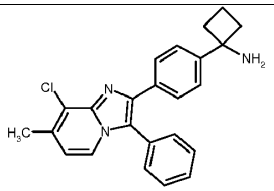
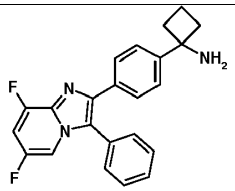
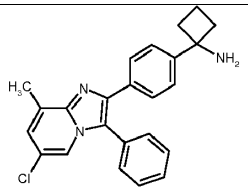
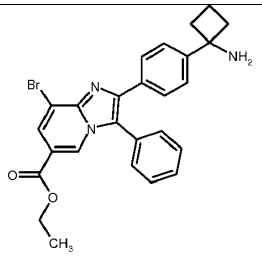
En algunos casos, el procedimiento de tratamiento fue diferente del descrito en el ejemplo mencionado anteriormente. Se usaron dos métodos alternativos.

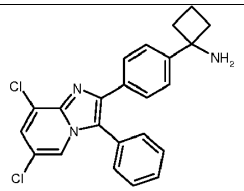
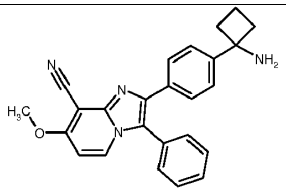
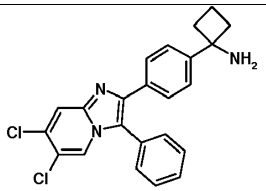
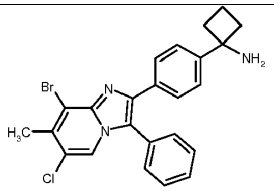
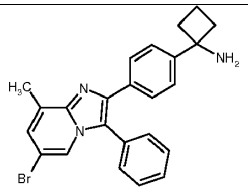
En el ejemplo 2-73, por ejemplo, el disolvente se evaporó, y el residuo se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH 9). Tras agitar durante una hora, se añadió diclorometano, y la agitación se continuó durante una hora. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título.

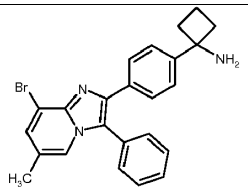
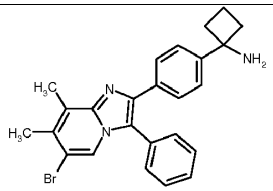
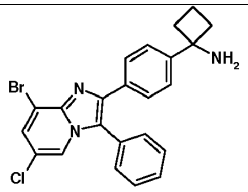
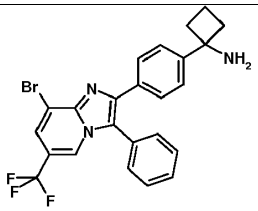
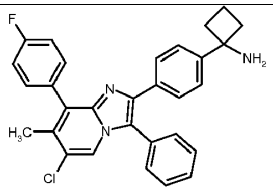
En el ejemplo 2-75, por ejemplo, el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó sobre una columna PoraPak Rxn CX. La columna se lavó con 100 ml de metanol, y el producto se eluyó con metanol/NH_3, produciendo el compuesto del título.

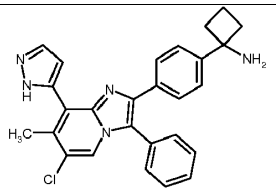
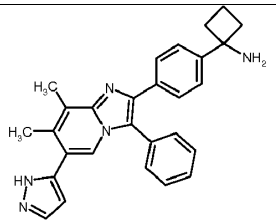
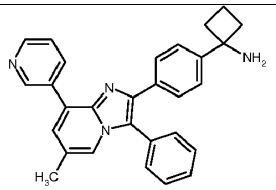
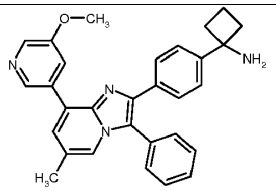
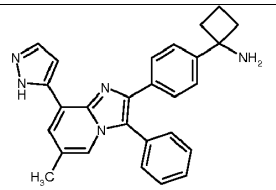
Los siguientes ejemplos se habían preparado de forma análoga al ejemplo 2-68, escindiendo el grupo protector en los ejemplos intermedios correspondientes, usando un tratamiento adecuado y purificación subsiguiente si es necesario.

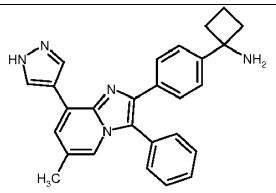
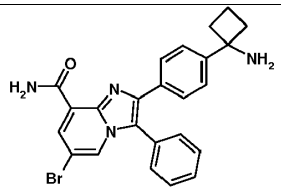
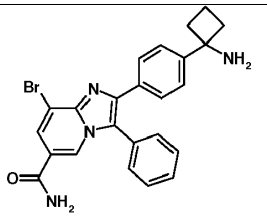
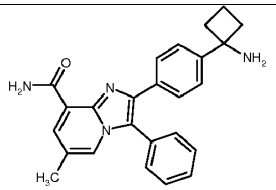
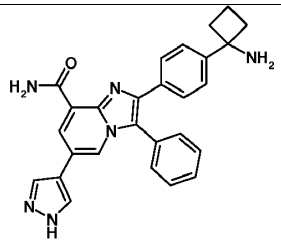
Ejemplo	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
2-69	 1-{4-[8-(3-Fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 8,19 (1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,43-7,71 (m, 9H), 7,48 (d, 2H), 7,19-7,32 (m, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,81-2,18 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 1H) ppm.	RT = 1,11 min; m/z = 434 (ES+, M+1)
2-70	 1-{4-[8-(5-Metoxipiridin-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilcarbamina	(300 MHz, dDMSO): δ 8,98 (1H), 8,28-8,40 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45-7,67 (m, 7H), 7,35 (d, 2H), 6,92-7,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,82-2,18 (m, 5H), 1,49-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 0,92 min; m/z = 430 (ES+, M-NH_2)
2-71	 1-{4-[3-Fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 13,09 y 13,48 (br., 1H), 7,43-8,01 (m, 11H), 7,40 (d, 2H), 6,88-7,02 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 4H), 1,82-2,10 (m, 3H), 1,50-1,69 (m, 1H) ppm.	

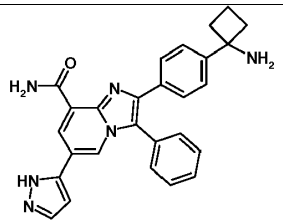
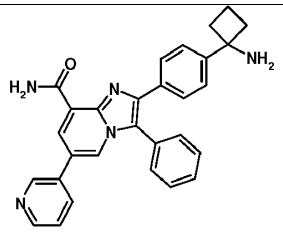
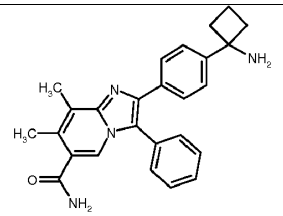
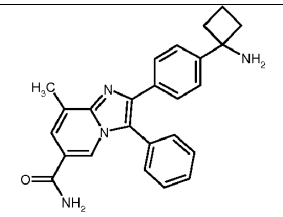
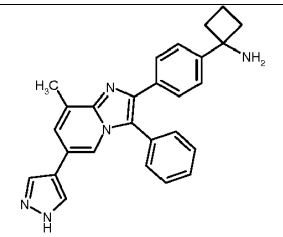
2-72	 1-{4-[8-(1H-Indazol-6-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, dDMSO): δ 13,21 (s, 1H), 8,68 (1H), 8,12 (1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,49-7,67 (m, 8H), 7,38 (d, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 2,27-2,39 (m, 2H), 1,87-2,09 (m, 5H), 1,51-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 0,89 min; m/z = 456 (ES+, M+1)
2-73	 1-[4-(6,8-Dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (1H), 7,42-7,60 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,02 (1H), 2,60 (s, 3H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,12-2,32 (m, 5H), 1,95-2,12 (m, 1H), 1,62-1,81 (m, 1H) ppm.	RT = 0,70 min; m/z = 351 (ES+, M-NH_2)
2-74	 1-[4-(8-Cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H), 7,45-7,63 (m, 5H), 7,30-7,45 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 2,38-2,62 (m, 5H), 2,12-2,32 (m, 2H), 1,92-2,12 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H) ppm.	RT = 0,93 min; m/z = 371 (ES+, M-NH_2)
2-75	 1-[4-(7,8-Difluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 7,92-8,02 (m, 1H), 7,43-7,68 (m, 8H), 7,35 (d, 2H), 2,22-2,39 (m, 2H), 1,85-2,15 (m, 5H), 1,50-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 0,93 min; m/z = 376 (ES+, M+1)
2-76	 1-[4-(6-Cloro-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (1H), 7,50-7,70 (m, 5H), 7,32-7,50 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 5H), 2,30-2,50 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 1H) ppm.	RT = 1,01 min; m/z = 371 (ES+, M-NH_2)
2-77	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-bromo-3-fenil-		RT = 1,08 min; m/z = 475 (ES-, M-NH_2)

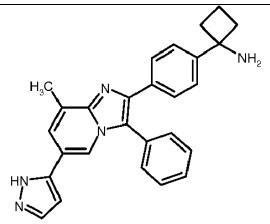
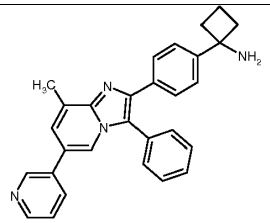
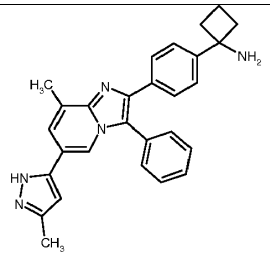
	imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		
2-78	 1-[4-(6,8-Dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina		RT = 1,03 min; m/z = 391 (ES+, M-NH_2)
2-79	 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo	(300 MHz, CD_3OD): δ 8,22 (d, 1H), 7,49-7,65 (m, 5H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,50-2,68 (m, 2H), 2,22-2,38 (m, 2H), 1,98-2,18 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 1H) ppm.	RT = 0,91 min; m/z = 378 (ES+, M-NH_2)
2-80	 1-[4-(6,7-Dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina		RT = 1,02 min; m/z = 391 (ES+, M-NH_2)
2-81	 1-[4-(8-Bromo-6-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(400 MHz, dDMSO): δ 8,01 (s, 1H), 7,43-7,68 (m, 7H), 7,38 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,85-2,12 (m, 5H), 1,51-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 1,11 min; m/z = 469 (ES+, M+1)
2-82	 1-[4-(6-Bromo-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (1H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,29-7,48 (m, 5H), 7,26 (1H), 2,64 (s, 3H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,11-2,31 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 1H), 1,62-1,80 (m, 1H) ppm.	RT = 0,93 min; m/z = 417 (ES+, M-NH_2)

2-83	 1-[4-(8-Bromo-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (1H), 7,48-7,62 (m, 6H), 7,30-7,48 (m, 4H), 2,40-2,62 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 5H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 1H) ppm.	RT = 0,95 min; m/z = 417 (ES+, M-NH_2)
2-84	 1-[4-(6-Bromo-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (1H), 7,48-7,62 (m, 5H), 7,30-7,48 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,40-2,60 (m, 5H), 2,13-2,30 (m, 2H), 1,94-2,12 (m, 1H), 1,62-1,80 (m, 1H) ppm.	RT = 1,03 min; m/z = 431 (ES+, M-NH_2)
2-85	 1-[4-(8-Bromo-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 8,00 (1H), 7,81 (1H), 7,45-7,67 (m, 7H), 7,38 (d, 2H), 2,22-2,49 (m, 2H), 1,85-2,15 (m, 5H), 1,50-1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 1,00 min; m/z = 454 (ES+, M+1)
2-86	 1-[4-(8-Bromo-3-fenil-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (1H), 7,88 (1H), 7,55-7,70 (m, 5H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 2,49-2,65 (m, 2H), 2,20-2,38 (m, 2H), 1,98-2,19 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H) ppm.	RT = 1,15 min; m/z = 471 (ES+, M-NH_2)
2-87	 1-{4-[6-Cloro-8-(4-fluorofenil)-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,45-7,66 (m, 6H), 7,20-7,42 (m, 7H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80-2,10 (m, 3H), 1,49-1,62 (m, 1H) ppm.	RT = 1,15 min; m/z = 465 (ES+, M-NH_2)

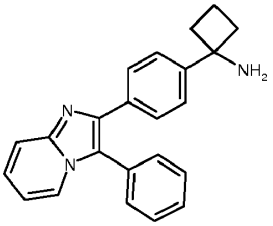
2-88	 1-{4-[6-Cloro-7-metil-3-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (1H), 7,49-7,65 (m, 5H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,75 (1H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,49 (m, 2H), 2,01-2,18 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 1H) ppm.	RT = 0,91 min; m/z = 454 (ES+, M+1)
2-89	 1-{4-[7,8-Dimetil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, dDMSO): δ 7,92 (s, 1H), 7,41-7,62 (m, 9H), 7,33 (d, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25-2,59 (m, 2H), 1,83-2,15 (m, 3H), 1,52-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 0,73 min; m/z = 434 (ES+, M+1)
2-90	 1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, dDMSO): δ 9,39 (d, 1H), 8,58-8,65 (m, 2H), 7,80 (1H), 7,45-7,63 (m, 9H), 7,37 (d, 2H), 2,22-2,39 (m, 5H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,42 min; m/z = 414 (ES+, M-NH_2)
2-91	 1-{4-[8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 9,00 (d, 1H), 8,28-8,39 (m, 2H), 7,80 (1H), 7,45-7,68 (m, 8H), 7,37 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,22-2,42 (m, 5H), 2,01-2,15 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 1H), 1,51-1,69 (m, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,45 min; m/z = 444 (ES+, M-NH_2)
2-92	 1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 13,09 y 13,43 (br., 1H), 7,43-7,92 (m, 11H), 7,38 (d, 2H), 2,20-2,41 (m, 5H), 1,82-2,19 (m, 5H), 1,50-1,68 (m, 1H) ppm.	

2-93	 1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 13,08 (br., 1H), 8,82 (br., 1H), 8,48 (br., 1H), 7,40-7,65 (m, 9H), 7,38 (d, 2H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,51-1,69 (m, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,32 min; m/z = 403 (ES+, M-NH_2)
2-94	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (br., 2H), 8,25 (1H), 8,19 (1H), 7,79 (d, 2H), 7,55-7,68 (m, 3H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,85-2,01 (m, 1H) ppm.	RT = 0,88 min; m/z = 446 (ES+, M-NH_2)
2-95	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (1H), 8,09 (1H), 7,52-7,66 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H) ppm.	RT = 0,75 min; m/z = 463 (ES+, M+1)
2-96	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(400 MHz, dDMSO): δ 9,65 (1H), 8,03 (1H), 7,94 (d, 2H), 7,46-7,68 (m, 7H), 7,39 (d, 2H), 2,21-2,40 (m, 5H), 1,82-2,21 (m, 5H), 1,51-1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 0,88 min; m/z = 397 (ES+, M+1)
2-97	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 13,02 (br., 1H), 9,68 (1H), 8,28 (1H), 8,20 (1H), 8,11 (1H), 7,42-7,68 (m, 8H), 7,38 (d, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,82-2,20 (m, 5H), 1,49-1,69 (m, 1H) ppm.	RT = 0,79 min; m/z = 449 (ES+, M+1)

2-98	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(400 MHz, dDMSO): δ 13,00 (br., 1H), 9,65 (1H), 8,48 (1H), 8,41 (1H), 8,13 (1H), 7,78 (br., 1H), 7,49-7,69 (m, 7H), 7,39 (d, 2H), 6,72 (1H), 2,22-2,39 (m, 2H), 1,85-2,20 (m, 5H), 1,51-1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 0,82 min; m/z = 449 (ES+, M+1)
2-99	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 9,62 (1H), 8,85 (1H), 8,59 (1H), 8,33 (1H), 8,30 (1H), 8,19 (1H), 7,99-8,12 (m, 1H), 7,49-7,69 (m, 7H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 2,25-2,39 (m, 2H), 1,82-2,15 (m, 5H), 1,49-1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 0,78 min; m/z = 460 (ES+, M+1)
2-100	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 7,88 (br., 1H), 7,83 (1H), 7,45-7,65 (m, 7H), 7,42 (br., 1H), 7,35 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 5H), 1,85-2,12 (m, 5H), 1,49-1,69 (m, 1H) ppm.	RT = 0,65 min; m/z = 411 (ES+, M+1)
2-101	 Amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	(300 MHz, dDMSO): δ 8,32 (1H), 8,08 (br., 1H), 7,45-7,68 (m, 8H), 7,43 (br., 1H), 7,39 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,83-2,12 (m, 5H), 1,49-1,68 (m, 1H) ppm.	RT = 0,74 min; m/z = 397 (ES+, M+1)
2-102	 1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 12,95 (br., 1H), 7,93 (1H), 7,70-8,20 (muy br., 2H), 7,43-7,63 (m, 7H), 7,43 (1H), 7,34 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 2H), 1,81-2,18 (m, 5H), 1,49-1,67 (m, 1H) ppm.	RT = 0,65 min; m/z = 418 (ES-, M-1)

2-103	 1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(400 MHz, dDMSO): δ 12,89 (br., 1H), 8,18 (1H), 7,72 (br., 1H), 7,48-7,65 (m, 8H), 7,38 (d, 2H), 6,66 (1H), 2,61 (s, 3H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,12 (br., 2H), 1,85-2,08 (m, 3H), 1,51-1,65 (m, 1H) ppm.	RT = 0,70 min; m/z = 418 (ES-, M-1)
2-104	 1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, dDMSO): δ 8,81 (1H), 8,52 (1H), 7,94-8,08 (m, 2H), 7,48-7,62 (m, 8H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26-2,39 (m, 2H), 1,85-2,15 (m, 5H), 1,49-1,69 (m, 1H) ppm.	RT = 0,83 min; m/z = 431 (ES+, M+1)
2-105	 1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(300 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (1H), 7,40-7,62 (m, 8H), 7,40 (d, 2H), 6,35 (1H), 2,70 (s, 3H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14-2,40 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 1H) ppm.	RT = 0,78 min; m/z = 432 (ES-, M-1)

Ejemplo 2-106: 1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina

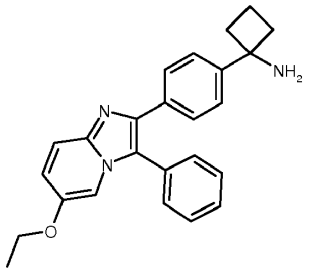


A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (50 mg, 0,11 mmoles) en MeOH (0,45 ml) y CH_2Cl_2 (0,75 ml) se añadió una disolución 4 molar de HCl en dioxano (0,57 ml, 2,2 mmoles, 20 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de CH_2Cl_2 4,0 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2/5% de MeOH 9,5 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2/10% de MeOH 6,1 min.), para dar 1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (18 mg, 47%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,23 min.; m/z (intensidad rel.) 340 (100, (M+H)+).

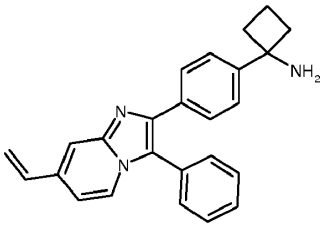
MS: m/z (intensidad rel.) 340 (15, (M+H)+). RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,59-1,67 (m, 1 H), 1,93-2,00 (m, 1 H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,25 (br s 1,5 H), 2,34-2,40 (m, 2H), 6,90, (td, J=6,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J = 7,9, 6,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 3H), 7,62 (app t, J=7,2, 2H), 7,67, (d, J=9,0, 1 H), 8,00 (d, J=7,2, 1 H) ppm.

Ejemplo 2-107: 1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina



A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (255 mg, 0,53 mmoles) en MeOH (2,1 ml) y CH_2Cl_2 (3,4 ml) se añadió una disolución 4 molar de HCl en dioxano (2,6 ml, 10,5 mmoles, 20 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Isolute Flash NH_2; 100% de CH_2Cl_2 durante 5 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 15 minutos; gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 15 min.; gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 15 min.; y gradiente hasta 75% de CH_2Cl_2:25% de MeOH durante 15 min.) para dar 1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (38 mg, 19%): UPLC-MS (Método 2): RT = 1,34 min.; m/z (intensidad rel.) 384 (100, (M+H)+). RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,34 (t, J=7,2, 3H), 1,52-1,63 (m, 1 H), 1,85-2,50 (m, 5H), 2,26-2,35 (m, 2H), 4,10 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,53 (dd, J=7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,3, Hz, 2H), 7,41-7,58 (m, 7H), 7,78 (d, J=7,5, 1 H) ppm.

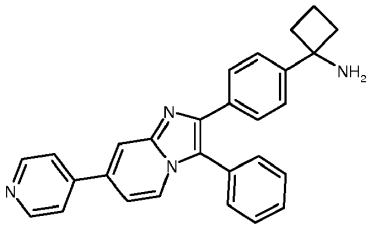
Ejemplo 2-108: 1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina



A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (77 mg, 0,17 mmoles) en MeOH (0,7 ml) y CH_2Cl_2 (1,1 ml) se añadió una disolución 4 molar de HCl en dioxano (0,8 ml, 3,3 mmoles, 20 equiv.), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h con monitorización mediante UPLC-MS. El material resultante se concentró a presión reducida. El material restante (82 mg) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Isolute Flash NH_2; 100% de CH_2Cl_2 durante 1 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 10 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 5,2 min.), para dar material parcialmente purificado, que se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Waters Autopurification System equipado con una bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 y SQD 3001 usando una columna XBridge C18 5 uM 100 x 30 mm; 70% de agua con 0,2% NH_3/30% de acetonitrilo 1 min., gradiente hasta 30% de agua con 0,2% de NH_3/70% de acetonitrilo durante 7 min.), para dar 1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (7 mg, 11%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 366 (100, (M+H)+).

Ejemplo 2-109: 1-[4-(3-fenil-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina



A una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-fenil-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (60 mg, 0,12 mmoles) en MeOH (0,5 ml) y CH_2Cl_2 (0,7 ml) se añadió una disolución 4 molar de HCl en dioxano (0,6 ml, 2,3 mmoles, 20 equiv.), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución resultante se añadió a agua con hielo, y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 4 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 1 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 2,5 min., gradiente hasta 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 1 min., 90% de CH_2Cl_2:10% de MeOH durante 2,5 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 1,5 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 0,8 min.,

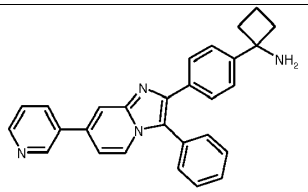
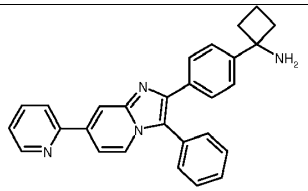
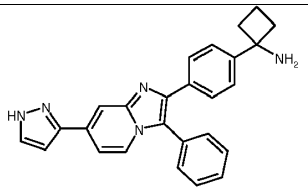
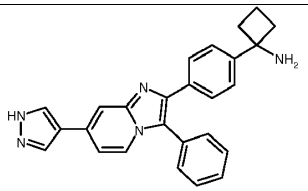
gradiente hasta 74% de CH_2Cl_2:26% de MeOH durante 2,2 min., gradiente hasta 70% de CH_2Cl_2:30% de MeOH durante 1,8 min., 70% de CH_2Cl_2:30% de MeOH durante 7,4 min.), para dar 1-[4-(3-fenil-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (40 mg, 83%):

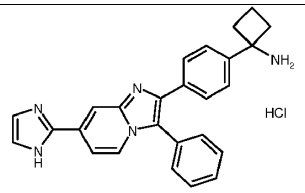
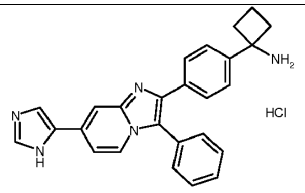
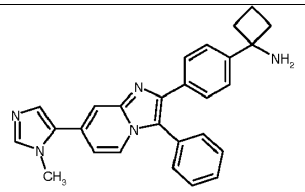
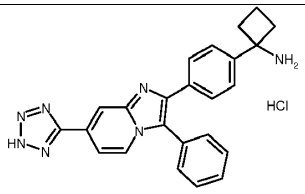
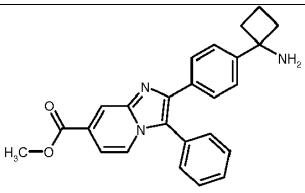
UPLC-MS (Método 2): RT = 1,22 min.; m/z (intensidad rel.) 417 (700, (M+H)+), 833 (40, $(2M+H)^+$).

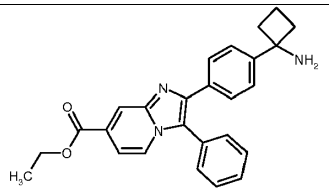
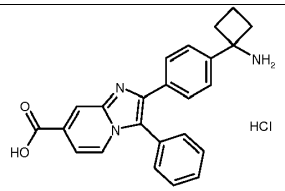
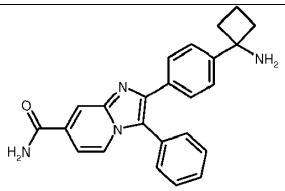
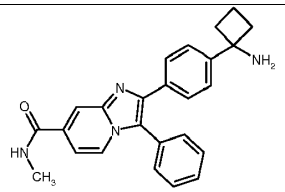
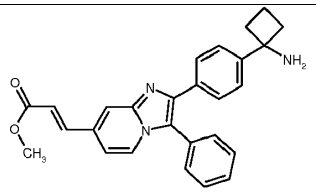
MS: m/z (intensidad rel.) 417 (8, (M+H)+).

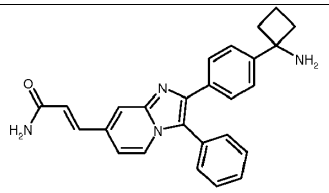
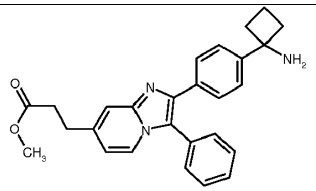
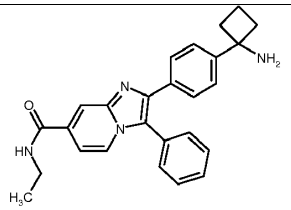
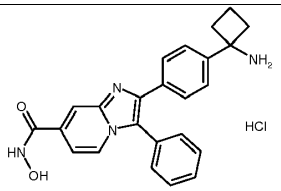
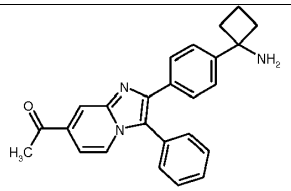
RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,91-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,50-7,62 (m, 7H), 7,85 (d, J=6,6 Hz, 2H), 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,65 (d, J=6,1 Hz, 2H) ppm.

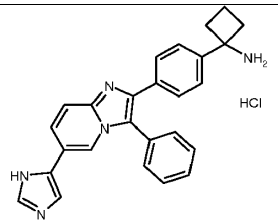
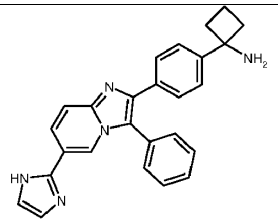
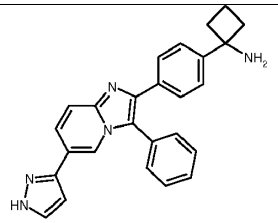
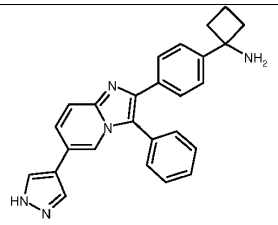
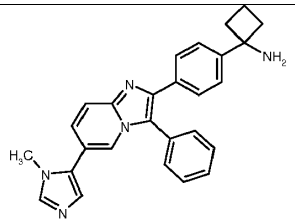
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2-109: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

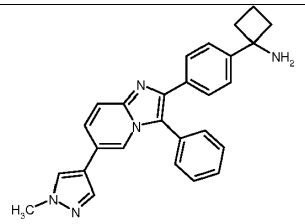
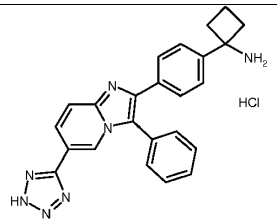
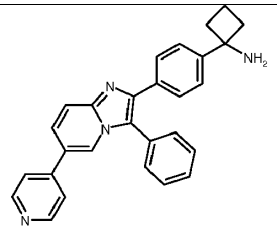
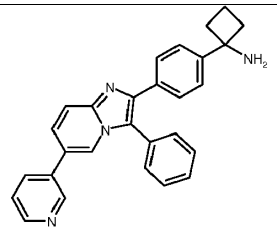
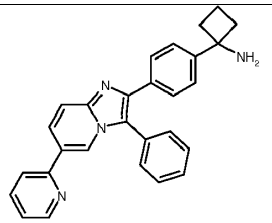
Ejemplo	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
2-110	 1-[4-(3-Fenil-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,51-1,65 (m, 1H), 1,86-2,07 (m, 5H), 2,27-2,37 (m, 2H), 7,30 (dd, J=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,63 (m, 8H), 8,04 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,22 (app dt, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=4,1, 1,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,1 Hz, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,20 min; m/z (intensidad rel.) 417 (100, $(M+H)^+$).
2-111	 1-[4-(3-Fenil-7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,58-1,68 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,51-7,62 (m, 7H), 7,69 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (app dt, J=7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,3, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (dm, J=4,8, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,33 min; m/z (intensidad rel.) 417 (40, $(M+H)^+$). MS: m/z (intensidad rel.) 417 (16, $(M+H)^+$).
2-112	 1-{4-[3-Fenil-7-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,55-1,63 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,13 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40 (br s, 1H), 7,48-7,60 (m, 7H), 7,80 (br s, 1H), 7,98 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,16 min; m/z (intensidad rel.) 406 (90, $(M+H)^+$).
2-113	 1-{4-[3-Fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,51-1,65 (m, 1H), 1,85-2,06 (m, 3H), 2,27-2,37 (m, 2H), 7,16 (dd, J=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,46-7,60 (m, 7H), 7,89 (br s, 1H), 7,91 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,32, br s, 1H) ppm.	Método 2: RT= 1,12 min; m/z (intensidad rel.) 406 (100, $(M+H)^+$), 811 (20, (2M+H)+).

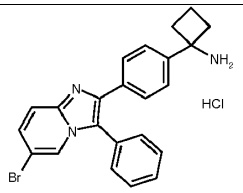
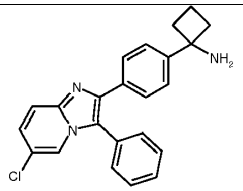
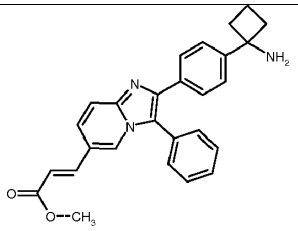
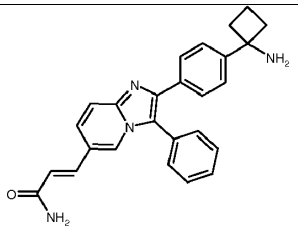
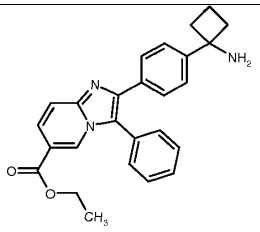
2-114	 Sal de HCl de 1-{4-[7-(1H-Imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,72-1,84 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 4H), 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 6H), 7,83 (s, 2H), 8,31 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,62-8,71 (br m, 3H) ppm.	Método 2: RT = 1,08 min; m/z (intensidad rel.) 406 (100, $(M+H)^+$). MS: m/z (intensidad rel.) 406 (3, $(M+H)^+$).
2-115	 Sal de HCl de 1-{4-[7-(3H-Imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,68-1,81 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 4H), 7,52-7,67 (m, 11H), 8,26 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J=6,6 Hz, 2H), 8,76 (br s, 3H), 9,03 (br s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,08 min; m/z (intensidad rel.) 406 (100, (M+H)+).
2-116	 1-{4-[7-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,54-1,65 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,30-2,37 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,04 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,61 (m, 7H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,96, (d, J=6,3 Hz, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,13 min; m/z (intensidad rel.) 420 (100, $(M+H)^+$), 839 (50, (2M+H)+).
2-117	 Sal de HCl de 1-{4-[3-Fenil-7-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina	(d6-DMSO): δ 1,69-1,82 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 4H), 7,53 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 5H), 7,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (br s, 3H) ppm.	Método 2: RT = 0,75 min; m/z (intensidad rel.) 408 (40, (M+H)+), 815 (10, (2M+H)+). MS (ES-): m/z (intensidad rel.) 442 (5, $(M-H)^-$).
2-118	 éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico	(d6-DMSO): δ 1,55-1,64 (m, 1H), 1,88-2,05 (m, 3H), 2,28-2,34 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,29 (dd, J= 7,53 (d, J=7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,62 (m, 7H), 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,25 min; m/z (intensidad rel.) 398 (100, $(M+H)^+$). MS: m/z (intensidad rel.) 398 (19, $(M+H)^+$).

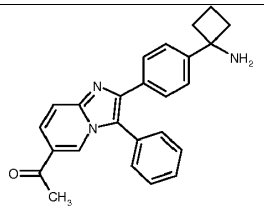
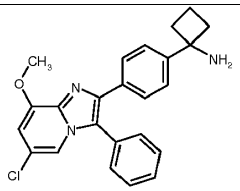
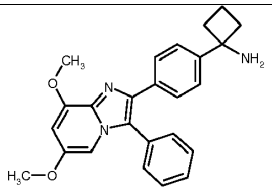
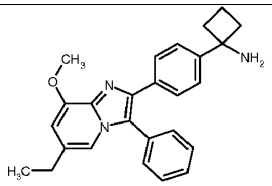
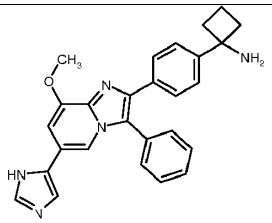
2-119	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico	(d6-DMSO): δ 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,53-1,64 (m, 1H), 1,85-2,10 (m, 5H), 2,26-2,34 (m, 2H), 4,33 (q, J=7,0 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=7,2, 1,7 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48-7,63 (m, 7H), 8,06 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,36 min; m/z (intensidad rel.) 412 (20, $(M+H)^+$). MS: m/z (intensidad rel.) 412 (10, $(M+H)^+$).
2-120	 Sal de HCl de ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico		Método 2: RT = 0,75 min; m/z (intensidad rel.) 384 (100, $(M+H)^+$), 767 (40, (2M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 382 (100, $(M-H)^-$), 765 (10, $(2M-H)^-$). MS: m/z (intensidad rel.) 384 (20, (M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 382 (100, $(M-H)^-$)
2-121	 amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico	(d6-DMSO): δ 1,53-1,64 (m, 1H), 1,86-2,06 (m, 3H), 2,25-2,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J=7,2, 1,7 Hz, 1H) 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,62 (m, 8H), 8,00 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,03 min; m/z (intensidad rel.) 383 (70, $(M+H)^+$).
2-122	 Metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico		Método 2: RT = 1,09 min; m/z (intensidad rel.) 397 (100, $(M+H)^+$), 793 (40, $(2M+H)^+$).
2-123	 éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-acrílico	(d6-DMSO): δ 1,53-1,63 (m, 1H), 1,88-2,05 (m, 3H), 2,08 (br s, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,69 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=7,3, 1,8 Hz, 1H) 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,60 (m, 7H), 7,73 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H) ppm.	Método 2: RT = 1,31 min; m/z (intensidad rel.) 423 (30, $(M+H)^+$); 847 (60, $(2M+H)^+$).

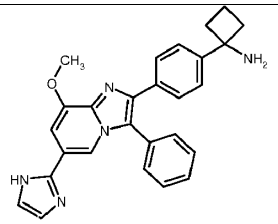
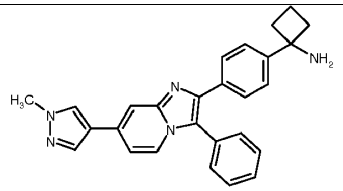
2-124	 (E)-3-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-acrilamida	(d6-DMSO): δ 1,76-1,82 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 4H), 6,83 (d, J=16,0 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H) 7,37 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,52-7,72 (m, 11H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,73 (br s, 2H) ppm.	Método 2: RT = 1,06 min; m/z (intensidad rel.) 408 (60, $(M+H)^+$); 877 (30, $(2M+H)^+$).
2-125	 éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-propionic		Método 2: RT = 1,30 min; m/z (intensidad rel.) 426 (100, $(M+H)^+$); 851 (20, $(2M+H)^+$).
2-126	 etil-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico		Método 2: RT = 1,13 min; m/z (intensidad rel.) 411 (100, $(M+H)^+$); 821 (5, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 409 (100, $(M-H)^-$), 819 (50, $(M-H)^-$).
2-127	 Hidroxiamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico		
2-128	 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-etanona		Método 2: RT = 1,02 min; m/z (intensidad rel.) 382 (100, $(M+H)^+$); 763 (70, $(2M+H)^+$).

2-129	 Sal de HCl de 1-{4-[6-(3H-Imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,17 min; m/z (intensidad rel.) 406 (70, $(M+H)^+$); 811 (20, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 404 (100, $(M-H)^-$), 809 (80, $(M-H)^-$).
2-130	 1-{4-[6-(1H-Imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,01 min; m/z (intensidad rel.) 406 (70, $(M+H)^+$); 811 (30, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 404 (100, $(M-H)^-$), 809 (10, $(M-H)^-$).
2-131	 1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,12 min; m/z (intensidad rel.) 406 (100, $(M+H)^+$); 811 (70, $(2M+H)^+$).
2-132	 1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,05 min; m/z (intensidad rel.) 406 (100, $(M+H)^+$); 811 (20, $(2M+H)^+$).
2-133	 1-{4-[6-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,07 min; m/z (intensidad rel.) 420 (100, $(M+H)^+$); 839 (5, $(2M+H)^+$).

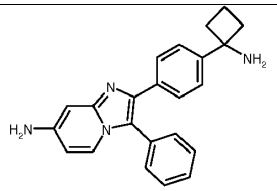
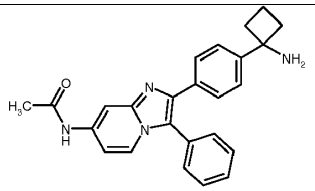
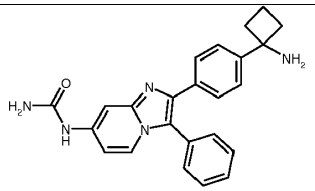
2-134	 1-{4-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,15 min; m/z (intensidad rel.) 420 (100, $(M+H)^+$); 839 (20, $(2M+H)^+$).
2-135	 Sal de HCl de 1-{4-[3-Fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 0,71 min; m/z (intensidad rel.) 408 (70, $(M+H)^+$); 815 (30, $(2M+H)^+$).
2-136	 1-[4-(3-Fenil-6-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,15 min; m/z (intensidad rel.) 417 (100, $(M+H)^+$); 833 (20, $(2M+H)^+$).
2-137	 1-[4-(3-Fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,19 min; m/z (intensidad rel.) 417 (90, $(M+H)^+$); 833 (100, $(2M+H)^+$).
2-138	 1-[4-(3-Fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,19 min; m/z (intensidad rel.) 417 (20, $(M+H)^+$); 833 (100, $(2M+H)^+$).

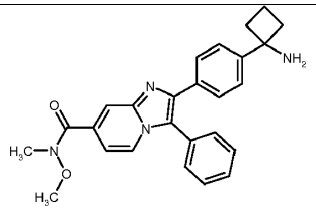
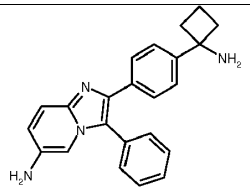
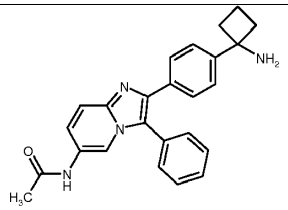
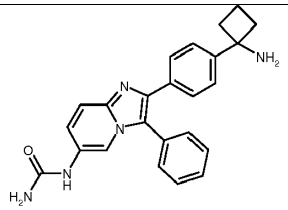
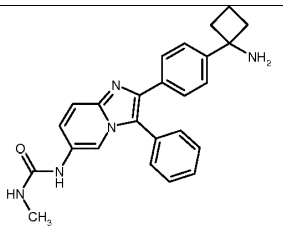
2-139	 1-[4-(6-Bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,36 min; m/z (intensidad rel.) 418 (100, $(M+H)^+$); 835 (20, $(2M+H)^+$).
2-140	 1-[4-(6-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,36 min; m/z (intensidad rel.) 373 (10, $(M+H)^+$); 747 (30, $(2M+H)^+$).
2-141	 éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acrílico		Método 2: RT = 1,29 min; m/z (intensidad rel.) 424 (30, $(M+H)^+$); 847 (30, $(2M+H)^+$).
2-142	 (E)-3-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acrilamida		Método 2: RT = 1,00 min; m/z (intensidad rel.) 409 (70, $(M+H)^+$); 817 (30, $(2M+H)^+$).
2-143	 éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico		Método 2: RT = 1,34 min; m/z (intensidad rel.) 412 (100, $(M+H)^+$); 823 (10, $(2M+H)^+$).

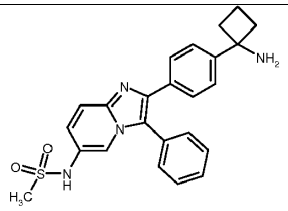
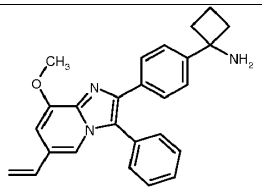
2-144	 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanona		Método 2: RT = 1,14 min; m/z (intensidad rel.) 382 (100, $(M+H)^+$); 763 (40, $(2M+H)^+$).
2-145	 1-[4-(6-Cloro-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,39 min; m/z (intensidad rel.) 404 (50, $(M+H)^+$); 807 (30, $(2M+H)^+$).
2-146	 1-[4-(6,8-Dimetoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,25 min; m/z (intensidad rel.) 400 (70, $(M+H)^+$); 799 (60, $(2M+H)^+$).
2-147	 1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,40 min; m/z (intensidad rel.) 398 (100, $(M+H)^+$); 795 (20, $(2M+H)^+$).
2-148	 1-{4-[6-(3H-Imidazol-4-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,03 min; m/z (intensidad rel.) 436 (100, $(M+H)^+$); 871 (5, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 434 (100, $(M-H)^-$), 869 (40, $(2M-H)^-$).

2-149	 1-{4-[6-(1H-Imidazol-2-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,06 min; m/z (intensidad rel.) 436 (100, $(M+H)^+$); 871 (5, $(2M+H)^+$); ES-: m/z (intensidad rel.) 434 (100, $(M-H)^-$), 869 (40, $(2M-H)^-$).
2-150	 1-{4-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina		Método 2: RT = 1,19 min; m/z (intensidad rel.) 420 (100, $(M+H)^+$); 839 (60, $(2M+H)^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2-109: usando ácido trifluorometanosulfónico en dioxano en lugar de HCl en dioxano, y sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

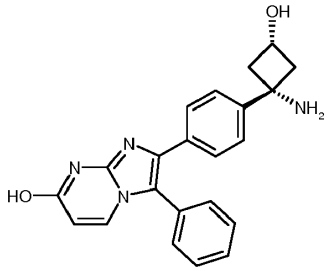
Ejemplo	Estructura / nombre	UPLC-MS
2-151	 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina	Método 2: RT = 1,07 min; m/z (intensidad rel.) 355 (100, $(M+H)^+$).
2-152	 N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acetamida	Método 2: RT = 1,03 min; m/z (intensidad rel.) 397 (70, $(M+H)^+$).
2-153	 {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-urea	Método 2: RT = 0,97 min; m/z (intensidad rel.) 398 (100, (M+H)+), 795 (60, (2M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 396 (100, $(M-H)^-$), 793 (30, $(2M-H)^-$).

2-154	 metoxi-metil-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico	Método 2: RT = 1,11 min; m/z (intensidad rel.) 427 (50, $(M+H)^+$).
2-155	 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamina	Método 2: RT = 1,02 min; m/z (intensidad rel.) 355 (100, $(M+H)^+$).
2-156	 N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acetamida	Método 2: RT = 1,04 min; m/z (intensidad rel.) 397 (100, $(M+H)^+$).
2-157	 {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-urea	Método 2: RT = 0,94 min; m/z (intensidad rel.) 398 (100, $(M+H)^+$).
2-158	 1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metil-urea	Método 2: RT = 1,00 min; m/z (intensidad rel.) 412 (100, $(M+H)^+$), 823 (5, $(M+H)^+$).

2-159	 N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-metanosulfonamida	Método 2: RT = 0,70 min; m/z (intensidad rel.) 433 (100, $(M+H)^+$).
2-160	 1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina	Método 2: RT = 1,35 min; m/z (intensidad rel.) 396 (20, $(M+H)^+$), 791 (30, $(2M+H)^+$).

Ejemplo 3-0

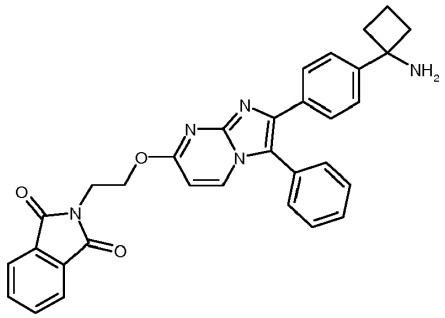
2-[4-(*cis*-1-amino-3-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol



Una mezcla de 5-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-2-oxa-4-aza-biciclo[3.1.1]heptan-3-ona (54 mg), hidróxido de potasio acuoso (4M, 1,95 ml) e isopropanol (1,95 ml) se calentó toda la noche a 100ºC. Al enfriar, la reacción se concentró, se recogió en agua, y se extrajo con DCM. La fase acuosa se concentró, el residuo se extrajo con THF caliente, se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título bruto. La purificación se consiguió mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar el compuesto del título. UPLC-MS: RT = 0,66 min.; m/z = 356,10 ($M-NH_2$), 373,32 (M+1) RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO): δ 7,71 (d, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 5,93 (d, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 4-0: 1-{4-[7-(2-amino-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina

Etapa 1: 2-(2-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloxi}-etil)-isoindol-1,3-diona



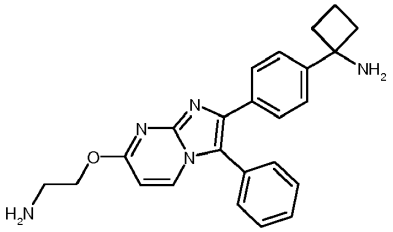
Se disolvió éster terc-butílico del ácido [1-(4-{7-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-fenil)-ciclobutil]-carbámico (530 mg) en metanol/DCM (1,3 ml de/2,1 ml), se trató con HCl en dioxano (4,08 ml de una disolución 4M), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso 2N, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron y se concentraron *a vacío* para dar el producto del título bruto

como un aceite amarillo. La purificación se consiguió mediante trituración a 0ºC con éter diisopropílico. El precipitado resultante se filtró y se secó, para dar el compuesto del título como un sólido (390 mg).

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,32 min.; m/z = 530,30 (M+H).

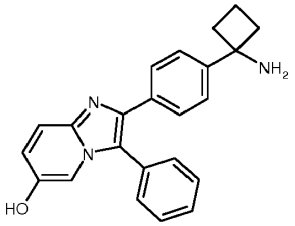
RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO, sin corregir): δ 8,14 (d, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 4H), 7,43 - 7,54 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 6,39 (d, 1 H), 4,62 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 1,84 - 2,04 (m, 3H + NH_2), 1,53 - 1,63 (m, 1 H) ppm.

Etapa 2: 1-{4-[7-(2-amino-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina



Se disolvió 2-(2-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloxi}-etil)-isoindol-1,3-diona (340 mg, procedente de la Etapa 1) en etanol (6,8 ml), se trató con hidrato de hidrazina (98%, 0,045 ml) y se calentó a 80ºC durante 22 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con éter diisopropílico y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío*, para dar el compuesto del título (225 mg). UPLC-MS (Método 2): RT = 1,01 min.; m/z = 400,21 (M+H); m/z (ES-) 398,15 (M-H).

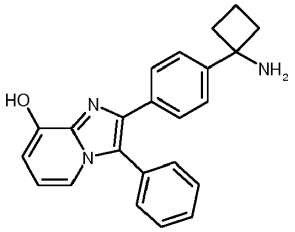
Ejemplo 5-0: 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ol



Una disolución del Ejemplo 2-17, 180 mg en N-metil-pirrolidinona (6,9 ml) en argón se calentó hasta 100ºC y se trató con sulfuro de sodio (0,211 g). La mezcla de reacción se calentó a 160ºC durante otros 30 minutos. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, seguido de trituración con éter diisopropílico a 0ºC, para dar el compuesto del título como un sólido beige.

UPLC-MS (Método 2): RT = 0,91 min.; m/z = 356,18 (M+H).

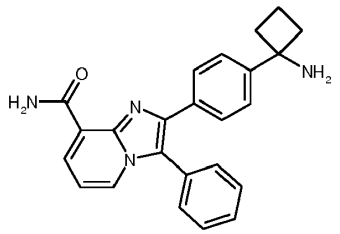
Ejemplo 5-1: 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-ol



El compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 5-0, excepto que se usó éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico como material de partida. El grupo protector Boc se escindió en las condiciones de reacción.

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,68 min.; m/z = 356,0 (M+H).

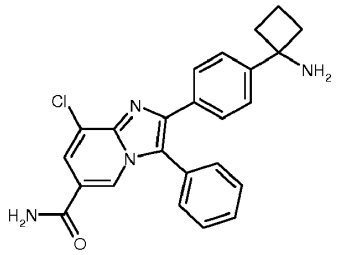
Ejemplo 6-0: amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (Ejemplo 2-23, 128 mg) y amoníaco (2,23 ml de una disolución acuosa 7M) se calentó a 130ºC bajo irradiación de microondas durante 90 minutos. Al enfriar, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,18 min.; m/z = 366,15 (M-NH_2).

Ejemplo 6-1: amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

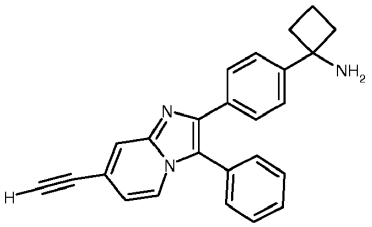


El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 6-0 a partir del éster metílico del ácido 2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

RT = 0,75 min.; m/z = 400,10 (M-NH_2);

RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO, sin corregir): δ 8,40 (d, 1 H), 8,18 (br s), 7,94 (d, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 7H), 7,36 (d, 2H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 1,87 - 2,06 (m, 3H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 7-0: 1-[4-(7-etinil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina

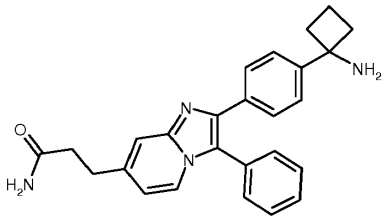


A una disolución de 1-[4-(3-fenil-7-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (31 mg, 0,07 mmoles) en THF (0,5 ml) se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,2 ml, 0,2 mmoles, 3,0 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y después se separó entre agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material restante se trató con trietilamina (0,03 ml, 0,21 mmoles, 3,0 equiv.), y el material resultante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 8,5 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 7 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 9 min.), para dar 1-[4-(7-etinil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (12 mg, 39%).

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 364 (25, (M+H)+), 727 (40, $(2M+H)^+$).

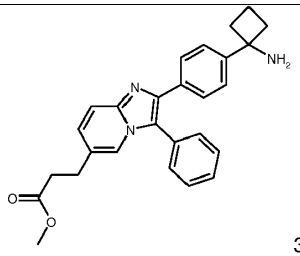
RMN 1H (d6-DMSO): δ 1,18-1,33 (m, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,87-2,05 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 2H), 4,41 (s, 1 H), 6,84, (dd, J=7,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,24-7,61 (m, 7H), 7,80 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,0 Hz, 1 H) ppm.

Ejemplo 8-0: 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-propionamida

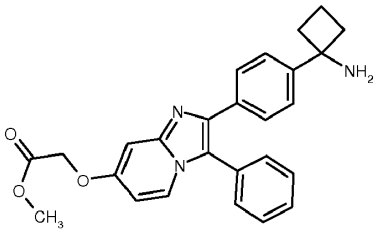


Una mezcla de (E)-3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrilamida (111 mg, 0,27 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (14 mg) en MeOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 h, se añadió más paladio sobre carbono (14 mg), y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h. La mezcla resultante se filtró. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 8 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 5 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 4 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 5 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 6,2 min.), para dar 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-propionamida (24 mg, 17%): UPLC-MS (Método 2): RT = 1,02 min.; m/z (intensidad rel.) 411 (100, (M+H)+), 821 (10, (2M+H)+); ES-: m/z (intensidad rel.) 409 (100, $(M-H)^-$), 819 (30, $(2M-H)^-$).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 8-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo	Estructura / nombre	RMN 1H	UPLC-MS
8-1	 3 éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-propiónico		RT = 1,25 min; m/z (intensidad rel.) 425 (100, $(M+H)^+$); 851 (30, $(M+H)^+$).

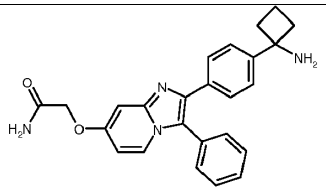
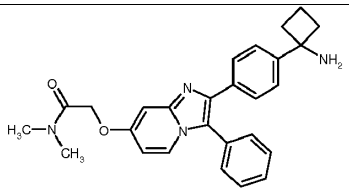
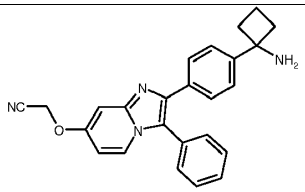
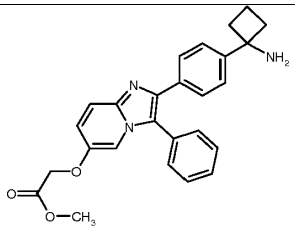
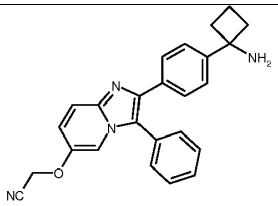
Ejemplo 9-0: éster metílico del ácido {2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-acético



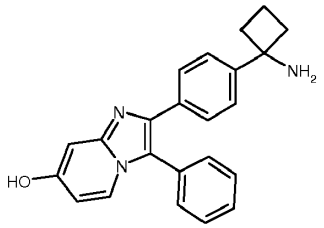
Una disolución de 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (75 mg, 0,21 mmoles), bromoacetato de metilo (0,02 ml, 0,21 mmoles, 1,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (138 mg, 0,422 mmoles, 2 equiv.) en DMF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se añadió a agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 8 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 5 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 4 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 5 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 6,2 min., gradiente hasta 75% de CH_2Cl_2:25% de MeOH durante 2,0 min., 75% de CH_2Cl_2:25% de MeOH durante 18,2 min.), para dar éster metílico del ácido {2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-acético (31 mg, 34%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 01,21 min.; m/z (intensidad rel.) 428 (100, (M+H)+), 855 (50, (2M+H)+).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 9-0: sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario:

Ejemplo	Estructura / nombre	UPLC-MS
9-1	 2-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-acetamida	Método 2: RT = 1,06 min; m/z (intensidad rel.) 413 (100, $(M+H)^+$), 825 (20, $(2M+H)^+$).
9-2	 2-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-N,N-dimetil-acetamida	Método 2: RT = 1,12 min; m/z (intensidad rel.) 441 (100, $(M+H)^+$), 881 (10, $(2M+H)^+$).
9-3	 {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-acetonitrilo	Método 2: RT = 1,27 min; m/z (intensidad rel.) 434 (100, $(M+H)^+$), 867 (60, $(2M+H)^+$).
9-4	 éster metílico del ácido {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi}-acético	Método 2: RT = 1,19 min; m/z (intensidad rel.) 428 (100, $(M+H)^+$), 855 (90, $(2M+H)^+$).
9-5	 {2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi}-acetonitrilo	Método 2: RT = 1,46 min; m/z (intensidad rel.) 395 (100, $(M+H)^+$), 789 (100, $(2M+H)^+$).

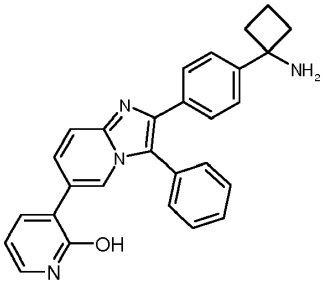
Ejemplo 10-0: 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ol



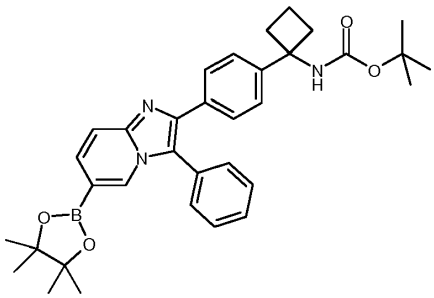
A una disolución de 1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (408 mg, 1,10 mmoles) en N-metilpirrolidona (16 ml) a 100ºC se añadió Na_2S (431 mg, 5,52 mmoles, 5 equiv.) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 160ºC durante 30 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Biotage Isolera Flash NH_2 Snap 10; 100% de CH_2Cl_2 durante 8 min., gradiente hasta 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 5 min.; 95% de CH_2Cl_2:5% de MeOH durante 4 min., gradiente hasta 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 5 min., 80% de CH_2Cl_2:20% de MeOH durante 6,2 min., gradiente hasta 75% de CH_2Cl_2:25% de MeOH durante 2,0 min., 75% de CH_2Cl_2:25% de MeOH durante 18,2 min.), para dar 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (315 mg, 81%):

UPLC-MS (Método 2): RT = 0,97 min.; m/z (intensidad rel.) 356 (100, (M+H)+), 711 (20, (2M+H)+).

Ejemplo 11-0: 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piridin-2-ol

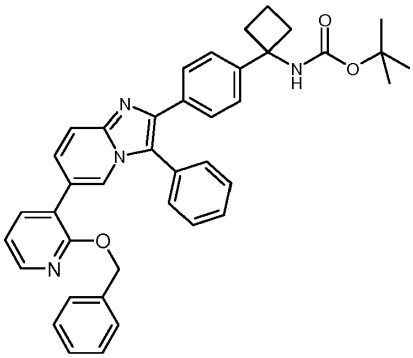


Etapa 1: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (0,89 g), bis-pinacolatodiborano (0,52 g), potasio acetato de (0,505 g) y complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio-diclorometano (0,14 g) en DMF (18 ml) en argón se calentó durante 3,5 h a 100ºC bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción bruta se filtró sobre Celite, y la disolución se dividió en dos porciones, una de las cuales se usó en la reacción siguiente.

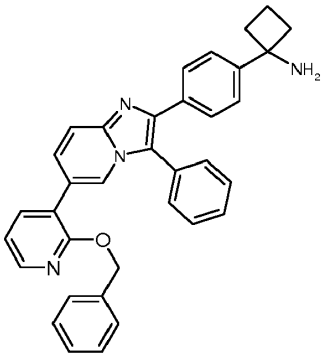
Etapa 2: éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico



A la disolución de DMF bruta del boronato procedente de la Etapa 1 se añadió 2-benciloxi-3-bromopiridina (0,25 g), disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 2,8 ml) y dioxano (4 ml), y la mezcla se colocó en argón. Se añadió complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio-diclorometano (0,070 mg), y la mezcla se calentó a 110ºC bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Al enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, y se extrajo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título (138 mg).

UPLC-MS (Método 1): RT = 1,53 min.; m/z = 623,27 (ES+; M+H).

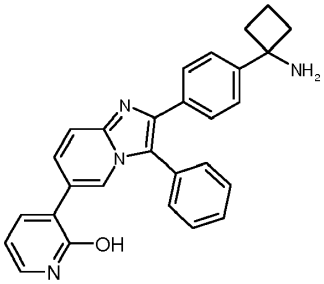
Etapa 3: 1-{4-[6-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina



El producto bruto procedente de la Etapa 2 (240 mg) se disolvió en DCM/MeOH (1,2 ml/0,76 ml), se enfrió hasta 0ºC, y se trató con HCl (disol. 4 M en dioxano, 0,94 ml). La reacción se calentó hasta rt, y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en hielo, y se extrajo con DCM (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,62 min.; m/z = 523,26 (ES+; M+H)

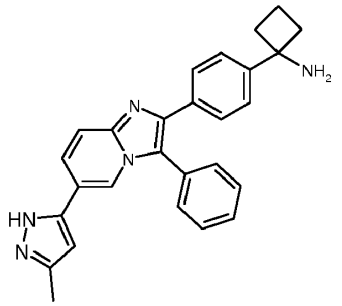
Etapa 4: 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piridin-2-ol



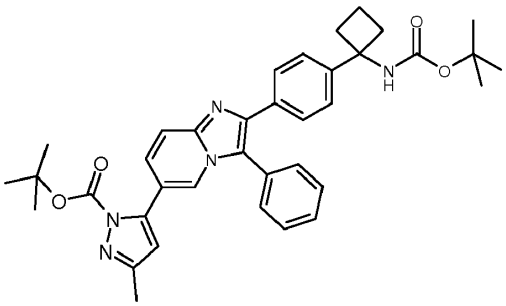
El producto bruto procedente de la Etapa 3 (167 mg) se disolvió en EtOH (7 ml) con lo que se formó un precipitado que se filtró. El filtrado se hidrogenó usando un reactor de flujo H-Cube (cartucho de Pd/C, temperatura del horno 50ºC). El eluyente se recogió del reactor de flujo en dos fracciones. La segunda fracción se concentró *a vacío* y se trituró con DCM para dar un sólido que se filtró y se secó para dar otra porción del compuesto del título (16 mg).

UPLC-MS (Método 1): RT = 0,66 min.; m/z = 431,13 (ES-; M-H).

Ejemplo 12-0: 1-{4-[6(5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina

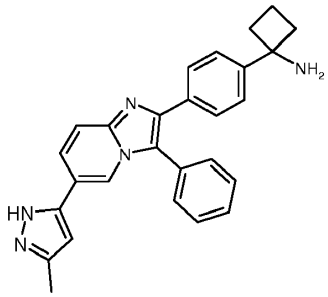


Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 5-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metil-pirazol-1-carboxílico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (50 mg) y ácido 1-terc-butoxicarbonil-3-metilpirazol-5-borónico (44 mg) en dioxano (1 ml) y agua (0,43 ml) se colocó en argón, y se añadió complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio-diclorometano (7,9 mg). La mezcla se calentó a 110ºC bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. Al enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, y se extrajo. La porción orgánica se secó y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

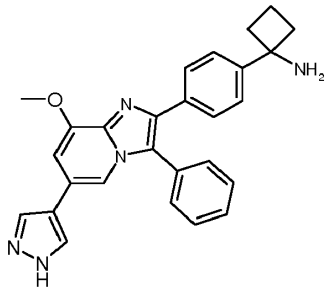
Etapa 2: 1-{4-[6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina



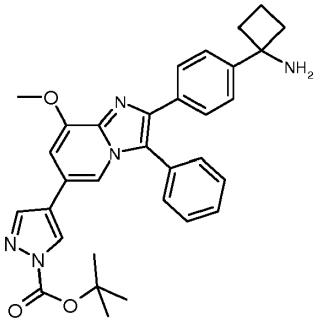
El producto bruto procedente de la Etapa 1 (79 mg) se disolvió en DCM/MeOH (2 ml/ 1 ml), y se trató con HCl (disol. 4 M en dioxano, 0,96 ml). La reacción se agitó durante 2 horas antes de verterla en hielo, se hizo alcalina con disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio (2M), y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (10 mg).

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,16 min.; m/z = 420,38 (ES+; M+H).

Ejemplo 13-0: 1-{4-[8-metoxi-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina



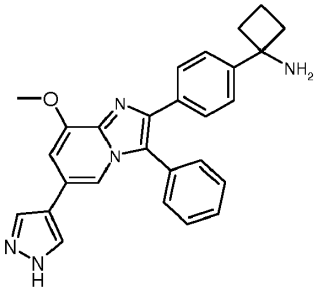
Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirazol-1-carboxílico



Una mezcla de 1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina (120 mg), ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico (170 mg) y fosfato de potasio (170 mg) en tolueno (0,9 ml), EtOH (1,86 ml) y agua (0,93 ml) se colocó en argón, y se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (13,7 mg). La mezcla se calentó a 120ºC bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Al enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, y las fases se separaron. La porción orgánica se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,32 min.; m/z = 536,27 (ES+; M+H).

Etapa 2: 1-{4-[8-metoxi-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina

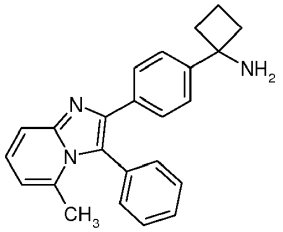


El producto bruto procedente de la Etapa 1 se disolvió en DCM/MeOH (1,2 ml de/0,74 ml), y se trató con HCl (disolución 4M en dioxano, 0,9 ml). La reacción se agitó a rt toda la noche antes de verterla en hielo, se hizo alcalina con disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio (2M), y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró *a vacío.* La purificación se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar el compuesto del título (18 mg).

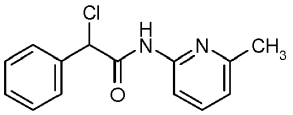
UPLC-MS (Método 2): RT = 1,08 min.; m/z = 436,19 (ES+; M+H).

RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO, sin corregir): δ 12,97 (br s, 1 H), 7,97 (br s, 2H), 7,66 (m, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 6,96 (m, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,30 - 2,39 (m, 2H), 1,86 - 2,11 (m, 3H), 1,53 - 1,66 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo



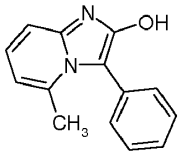
Etapa 1: 2-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-fenilacetamida



A una disolución enfriada con hielo de 6-metilpiridin-2-amina [CAS 1824-81-3] (5,22 g, 44,08 mmoles) en 350 ml de THF anhidro se añadió diisopropiletilamina (15,36 ml, 88,16 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de cloro(fenil)acetilo [CAS 2912-62-1] (10,0 g, 52,9 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h, mientras se mantenía el enfriamiento. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró a través de un filtro Whatman, y los componentes volátiles se eliminaron usando un evaporador giratorio, para dar el compuesto del título (14,3 g) con una pureza de ~80% (LC-MS). El material bruto se llevó directamente a la etapa siguiente.

UPLC-MS: RT = 1,26 min.; m/z [ES$^-$] = 261 (M-1)$^-$.

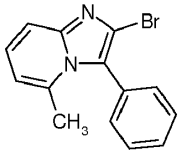
Etapa 2: 5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-ol



Se disolvió 2-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-fenilacetamida (11,5 g, ~80%, véase la etapa 1) en 167 ml de THF anhidro. Tras añadir yoduro de tetra-n-butilamonio (700 mg, 1,90 mmoles), la mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo. Se añadieron gota a gota 2,5 equivalentes de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio como una disolución 0,5M en THF (95 ml, 47,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente y durante otras 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1 M de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de sodio. El análisis mediante LC-MS mostró que la porción predominante del compuesto del título estaba todavía en la fase acuosa. Por lo tanto, la fase acuosa se neutralizó con una disolución 1 M de hidróxido de sodio. Tras extraer con diclorometano (2x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron con sulfato de sodio. El residuo se trituró con acetato de etilo caliente, y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se concentró *a vacío.* Tras secar a alto vacío, se observaron 2,70 g (26%) del compuesto del título.

UPLC.MS: RT = 0,56 min.; m/z [ES$^-$] = 223 (M-1)$^-$.

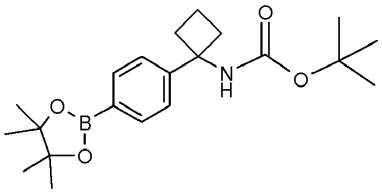
Etapa 3: 2-bromo-5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina



Se disolvió 5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-ol procedente de la Etapa 2 (1,30 g, 5,22 mmoles) en 41 ml de 1,2-dicloroetano en una atmósfera de argón. Se añadieron 5 equivalentes de bromuro de fosforilo (7,48 g, 26,1 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo toda la noche. El análisis mediante LC/MS mostró conversión incompleta, por lo que se añadieron otros 5 equivalentes de bromuro de fosforilo. Tras agitar durante 4 h a la temperatura de reflujo, el análisis mediante LC/MS mostró nuevamente conversión incompleta, de forma que se añadieron nuevamente 5 equivalentes. Tras agitar a la temperatura de reflujo toda la noche, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se filtró a través de un filtro Whatman. El secado a alto vacío dio 801 mg (44%) del compuesto del título en 83% de pureza (LC/MS, % de área).

UPLC-MS: RT = 1,19 min.; m/z [ES$^+$] = 287 (M)$^+$.

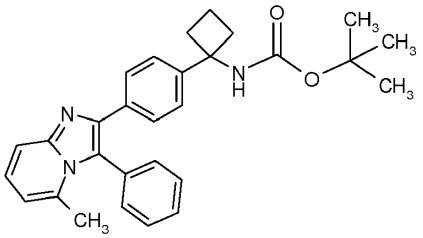
Etapa 4: {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Se calentaron durante tres horas a reflujo 27,75 g (55 mmoles) de éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-carbámico, 23,76 mmoles (93,6 mmoles) de bis-(pinacolato)diboro, 25 g (255 mmoles) de acetato de potasio y 2,08 g (2,55 mmoles) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paladio(II) en 500 ml de THF desgasificado. El color de la mezcla de reacción se volvió desde rojo oscuro hasta negro. Debido a una reacción incompleta, el

calentamiento se continuó durante otras dos horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml), y se diluyó con acetato de etilo (700 ml). Tras agitar durante 30', la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (400 y 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), y se secaron (sulfato de sodio). Tras evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage), produciendo 28,99 g (91,3%) del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 7,51-7,67 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 2,22-2,42 (m, 4H), 1,88-2,02 (m, 1 H), 1,63-1,80 (m, 1 H), 1,00-1,38 (m, 21 H) ppm.

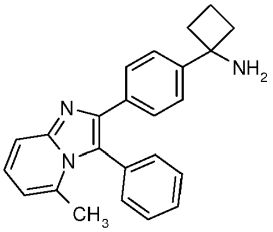
Etapa 5: {1-[4-(5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina (38 mg, 0,13 mmoles), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (véase la etapa 4, 64 mg, 0,17 mmoles) y fosfato de potasio (84,3 mg, 0,40 mmoles) en 1,2 ml de tolueno/etanol/agua (1/2/1) se calentó hasta 120ºC en un reactor de microondas de un solo modo (Biotage). Este experimento se repitió empleando el mismo protocolo. Ambas mezclas de reacción se combinaron y se repartieron entre diclorometano y agua. La mezcla se filtró a través de un separador de fases, y se concentró *a vacío.* El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho Snap, hexano/acetato de etilo 95/5 → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar 49 mg del compuesto del título (34% de rendimiento global).

UPLC-MS: RT = 1,12 min.; m/z [ES^+] = 454 (M+1)+.

Etapa 6: 1-[4-(5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]ciclobutanamina

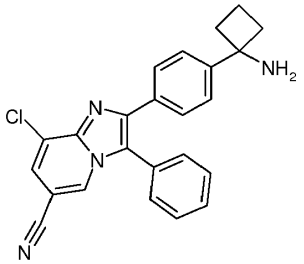


A una mezcla de {1-[4-(5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo bruto (49 mg) en DCM (0,42 ml) y metanol (0,26 ml) se añadió una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,54 ml), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo tres veces con una mezcla de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron *a vacío*, para dar 16 mg del compuesto del título en 42% de rendimiento global.

LC-MS: RT = 0,70 min.; m/z (ES^+) = 354 $(M+1)^+$;

RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 7,43 - 7,56 (m, 6H), 7,38 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (dd, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 2,23 - 2,33 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H) 1,85 - 2,01 (m, 6H), 1,55 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 15-0: 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo



Una mezcla de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (véase el ejemplo 6-1, 100 mg, 0,17 mmoles, 72% de pureza) y anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico como una disolución al 50% en acetato de etilo (0,21 ml, 0,35 mmoles) en 1,35 ml de acetato de etilo se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se filtró a

través de un filtro Whatman, y los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación giratoria. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho Snap, diclorometano/ etanol 95/5 → diclorometano/etanol 7/3), para dar 11 mg del compuesto del título (16% de rendimiento global).

LC-MS (Método 2): RT = 0,97 min.; m/z (ES^+) = 382 $(M-NH_2)^+$.

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente invención.

Los ejemplos se ensayaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se ensayan más de una vez, los datos se indican como valores promedio o como valores de la mediana, en los que:

- el valor promedio, también denominado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido entre el número de veces ensayado, y

- el valor de la mediana representa el número central del grupo de los valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

Ensayo biológico 1.0: ensayo de cinasa Akt1

La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos.

La Akt1 de longitud completa de cinasa recombinante humana etiquetada con His expresada en células de insecto se adquirió de Invitrogen (número de parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo, 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una disolución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitol 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22ºC para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante adición de 3 μl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 μM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 10 μM) y sustrato (1,67 μM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 1 μM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22ºC. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl).

La reacción se detuvo mediante adición de 5 μl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, nº de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM /NaOH pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22ºC para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero nada de enzima =100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 μM a 1 nM (20 μM, 6,7 μM, 2,2 μM, 0,74 μM, 0,25 μM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Ensayo biológico 2.0: ensayo de la cinasa Akt2

La actividad inhibidora de Akt2 de compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt2 como se describe en los siguientes párrafos.

Akt2 de longitud completa de cinasa recombinante humana etiquetada con His expresada en células de insecto y activada por PDK1 se adquirió de Invitrogen (número de parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una disolución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitol 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22ºC para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se empezó mediante adición de 3 μl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 μM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 10 μM) y sustrato (1,67 μM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 1 μM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22ºC. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl).

La reacción se detuvo mediante adición de 5 μl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Miliipore, nº de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22ºC para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 1 nM (20 μM, 6,7 μM, 2,2 μM, 0,74 μM, 0,25 μM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo de cinasa Akt1 o Akt2: valor de IC_{50} de la mediana < 5 μM, más preferiblemente, valor de IC_{50} de la mediana < 0,5 μM, incluso más preferiblemente, valor de IC_{50} de la mediana ≤ 0,1 μM.

La siguiente Tabla da datos para los Ejemplos de la presente invención.

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
1-0	0,348	0,563
1-1	1,157	0,153
1-2	1,009	0,054
1-3	0,176	0,033
1-4	4,695	0,094
1-6	0,388	0,293
1-7	0,109	0,291
1-8	0,233	0,328
1-9	0,685	0,550
1-10	0,287	0,426

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
1-11	0,102	0,013
1-12	0,053	0,038
1-13	0,024	0,009
1-14	0,588	0,146
1-15	2,268	0,402
1-16	0,228	0,193
2-0	0,142	0,120
2-1	0,544	0,564
2-2	0,230	0,148
2-3	0,064	0,313
2-4	0,829	0,241
2-5	0,100	0,274
2-6	0,145	0,052
2-7	0,203	0,229
2-8	0,096	0,047
2-9	0,144	0,116
2-10	0,723	0,419
2-12	0,173	0,124
2-13	0,171	0,769
2-14	1,771	0,357
2-15	0,168	0,263
2-16	no ensayado	no ensayado
2-17	0,036	0,163
2-18	0,067	0,066
2-19	0,130	0,106
2-21	1,657	0,053
2-22	0,188	0,022
2-23	0,047	0,204
2-24	5,643	1,958
2-25	0,504	0,385
2-26	0,221	0,038
2-27	1,186	0,416
2-28	0,179	0,165
2-29	0,190	no ensayado

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
2-30	1,225	0,139
2-31	1,315	0,138
2-32	1,385	0,085
2-33	0,379	0,161
2-34	0,989	0,050
2-35	0,226	0,064
2-36	0,061	0,198
2-37	1,636	0,101
2-38	0,260	0,192
2-39	0,033	0,162
2-40	no ensayado	0,046
2-41	0,204	0,050
2-42	19,417	0,519
2-43	0,062	0,233
2-44	0,142	0,277
2-45	0,043	0,216
2-46	0,101	0,385
2-47	0,140	0,253
2-48	0,300	0,422
2-49	0,180	1,592
2-50	0,099	0,231
2-51	0,091	0,067
2-52	0,019	0,017
2-53	1,708	0,279
2-54	0,423	0,144
2-55	1,136	0,482
2-56	0,452	0,515
2-57	0,493	0,295
2-58	0,342	0,239
2-59	0,257	0,118
2-60	0,031	0,116
2-61	1,904	1,483
2-62	0,376	0,154
2-63	0,734	0,154

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
2-64	1,659	0,777
2-65	1,066	0,338
2-66	0,113	0,060
2-67	0,064	0,079
2-68	0,308	0,521
2-69	0,208	0,480
2-70	0,106	0,267
2-71	0,064	0,170
2-72	0,390	0,749
2-73	0,058	0,056
2-74	0,170	0,210
2-75	0,052	0,073
2-76	0,025	0,160
2-77	0,017	0,102
2-78	0,007	0,062
2-79	0,247	0,108
2-80	0,150	0,093
2-81	0,018	0,015
2-82	no ensayado	no ensayado
2-83	0,017	0,109
2-84	no ensayado	no ensayado
2-85	0,005	no ensayado
2-86	no ensayado	no ensayado
2-87	1,368	0,516
2-88	0,187	0,392
2-89	0,330	0,055
2-90	0,150	0,410
2-91	0,371	no ensayado
2-92	0,229	0,736
2-93	0,081	0,203
2-94	no ensayado	0,041
2-95	0,011	0,024
2-96	0,893	1,375
2-97	0,067	0,050

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
2-98	0,069	0,119
2-99	0,177	0,112
2-100	0,201	0,091
2-101	0,014	0,036
2-102	0,106	0,100
2-103	0,099	0,190
2-104	0,175	0,129
2-105	0,217	0,475
2-106	0,151	0,435
2-107	0,204	0,070
2-108	1,951	0,621
2-109	0,181	0,008
2-110	0,129	0,007
2-111	0,204	0,019
2-112	0,153	0,023
2-114	0,071	0,008
2-115	0,212	0,022
2-116	0,236	0,013
2-117	0,026	0,009
2-119	0,086	0,022
2-120	0,550	0,029
2-122	0,409	0,053
2-123	0,345	0,052
2-124	0,174	0,044
2-125	3,436	0,075
2-126	0,601	0,046
2-127	0,132	0,048
2-128	0,175	0,055
2-129	0,195	0,369
2-130	0,321	0,504
2-131	0,171	0,596
2-132	0,219	0,115
2-133	2,320	0,097
2-134	0,691	0,210

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
2-135	0,074	0,056
2-136	0,533	0,288
2-137	0,541	0,159
2-138	0,530	0,462
2-139	0,044	0,101
2-140	0,036	0,088
2-141	0,196	0,203
2-142	0,347	0,134
2-143	0,093	0,142
2-144	0,055	0,069
2-145	0,024	0,051
2-146	0,023	0,064
2-147	0,148	0,050
2-148	0,139	0,049
2-149	0,198	0,051
2-150	0,558	0,035
2-151	0,514	0,711
2-152	0,554	0,095
2-153	0,457	0,092
2-154	2,145	0,305
2-155	0,854	0,586
2-156	0,062	0,092
2-157	0,256	0,221
2-158	0,327	0,308
2-159	2,988	0,313
2-160	0,191	0,076
3-0	0,384	0,871
4-0	0,548	no ensayado
5-0	0,303	0,459
5-1	0,590	0,704
6-0	0,058	0,154
6-1	0,012	0,028
7-0	1,658	0,703
7-1	0,772	0,188

Ejemplo	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM	Akt1, IC_{50} de la mediana, μM
8-0	12,688	0,417
8-1	no ensayado	1,318
9-0	0,158	0,082
9-1	0,397	0,132
9-2	0,258	0,097
9-3	0,655	0,135
9-4	0,179	0,486
9-5	0,096	0,134
10-0	1,273	2,026
11-0	1,510	0,616
12-0	0,688	0,686
13-0	0,081	0,030
14-0	1,505	1,093
15-0	0,141	0,397

Ensayos celulares 3.0: ensayos de p-AKT1/2/3-S473, -T308 y p-4E-BP1-T70

El mecanismo molecular de acción se investigó en una serie de experimentos para evaluar la inhibición de la ruta de PI3K-AKT-mTOR en estirpes celulares sensibles tales como la estirpe celular de tumor de mama KPL4 (independiente de PIK3CAH1047R, HER20/E y hormonas). Los fosfo-sustratos del eje de PI3K-AKT-mTOR se usaron como las lecturas para reflejar la inhibición de la ruta. Se sembraron células a 60-80% de confluencia por pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Después de incubar durante toda la noche a 37ºC, CO2 al 5%, las células se trataron con compuestos y vehículo a 37ºC durante 2 horas. Después, las células se lisaron en 150 μl de tampón de lisis, y los niveles de fosfo-AKT a T308 y S473 y p-4E-BP1 en los sitios T70 se determinaron con los correspondientes kits de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: kit de ensayo 4E-BP1 nº de cat TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 #TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 #TGRA3S500, así como el kit de detección de IgG #6760617M) como se describe en los manuales. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

Como alternativa, pAKT-S473 se midió usando el “Akt Dúplex” del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, nº de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 μg de extracto de proteína, y midió el contenido total de AKT y p-AKT de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos.

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
1-0	no ensayado	no ensayado
1-1	no ensayado	no ensayado
1-2	no ensayado	no ensayado
1-3	no ensayado	no ensayado
1-4	no ensayado	no ensayado
1-6	no ensayado	no ensayado
1-7	0,038	no ensayado

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
1-8	no ensayado	no ensayado
1-9	0,770	no ensayado
1-10	0,138	2,031
1-11	0,037	no ensayado
1-12	0,276	no ensayado
1-13	0,035	1,018
1-14	1,173	no ensayado
1-15	1,647	no ensayado
1-16	0,359	no ensayado
2-0	0,030	no ensayado
2-1	no ensayado	no ensayado
2-2	0,250	no ensayado
2-3	0,032	no ensayado
2-4	0,292	no ensayado
2-5	0,209	no ensayado
2-6	0,333	no ensayado
2-7	0,487	3,960
2-8	0,237	no ensayado
2-9	0,062	no ensayado
2-10	0,428	no ensayado
2-12	0,159	no ensayado
2-13	0,758	no ensayado
2-14	0,510	no ensayado
2-15	0,163	no ensayado
2-16	0,477	no ensayado
2-17	0,035	no ensayado
2-18	0,033	no ensayado
2-19	0,093	no ensayado
2-21	0,537	no ensayado
2-22	0,142	no ensayado
2-23	1,006	no ensayado
2-24	3,317	no ensayado
2-25	0,213	no ensayado
2-26	0,090	no ensayado

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
2-27	0,111	no ensayado
2-28	0,114	no ensayado
2-29	no ensayado	no ensayado
2-30	0,464	no ensayado
2-31	no ensayado	no ensayado
2-32	no ensayado	no ensayado
2-33	0,187	no ensayado
2-34	1,945	no ensayado
2-35	0,975	no ensayado
2-36	1,018	no ensayado
2-37	0,441	no ensayado
2-38	0,467	no ensayado
2-39	0,032	no ensayado
2-40	0,237	no ensayado
2-41	0,033	no ensayado
2-42	1,236	no ensayado
2-43	1,344	no ensayado
2-44	0,048	no ensayado
2-45	0,028	no ensayado
2-46	0,059	no ensayado
2-47	0,339	no ensayado
2-48	1,029	no ensayado
2-49	0,303	no ensayado
2-50	0,297	no ensayado
2-51	4,749	no ensayado
2-52	0,049	no ensayado
2-53	0,276	no ensayado
2-54	0,083	no ensayado
2-55	0,308	no ensayado
2-56	0,200	no ensayado
2-57	0,147	no ensayado
2-58	0,193	no ensayado
2-59	0,236	no ensayado
2-60	0,655	no ensayado

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
2-61	0,781	no ensayado
2-62	0,093	no ensayado
2-63	0,256	no ensayado
2-64	0,203	no ensayado
2-65	3,835	no ensayado
2-66	0,134	no ensayado
2-67	0,195	1,998
2-68	0,748	no ensayado
2-69	0,796	no ensayado
2-70	0,298	no ensayado
2-71	0,153	no ensayado
2-72	0,814	no ensayado
2-73	0,235	3,979
2-74	0,251	1,397
2-75	0,079	1,600
2-76	0,582	1,962
2-77	0,474	1,715
2-78	0,100	1,581
2-79	0,048	0,370
2-80	0,912	1,855
2-81	1,103	3,481
2-82	1,017	3,279
2-83	0,189	0,615
2-84	1,337	3,140
2-85	0,161	1,803
2-86	1,199	2,508
2-87	7,527	10,000
2-88	2,566	8,517
2-89	0,380	1,403
2-90	0,337	1,560
2-91	0,678	1,614
2-92	1,399	1,566
2-93	0,528	1,416
2-94	0,058	0,292

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
2-95	0,003	0,013
2-96	1,611	1,840
2-97	0,377	1,590
2-98	0,225	1,124
2-99	0,093	0,090
2-100	0,067	0,054
2-101	0,019	0,089
2-102	0,033	0,158
2-103	0,230	0,719
2-104	0,112	0,348
2-105	0,669	0,573
2-106	0,202	no ensayado
2-107	0,253	no ensayado
2-108	3,100	no ensayado
2-109	0,028	no ensayado
2-110	0,041	no ensayado
2-111	0,140	no ensayado
2-112	0,066	no ensayado
2-114	0,025	no ensayado
2-115	0,192	no ensayado
2-116	0,063	no ensayado
2-117	10,000	no ensayado
2-119	0,725	no ensayado
2-120	8,116	no ensayado
2-122	0,046	no ensayado
2-123	0,268	no ensayado
2-124	0,101	no ensayado
2-125	3,070	no ensayado
2-126	0,125	no ensayado
2-127	1,679	4,867
2-128	0,471	no ensayado
2-129	0,180	2,182
2-130	0,731	no ensayado
2-131	0,088	no ensayado

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
2-132	0,040	no ensayado
2-133	0,244	no ensayado
2-134	0,132	no ensayado
2-135	9,814	no ensayado
2-136	0,150	no ensayado
2-137	0,149	no ensayado
2-138	0,541	no ensayado
2-139	0,181	no ensayado
2-140	0,115	2,660
2-141	0,361	no ensayado
2-142	0,114	no ensayado
2-143	0,901	1,212
2-144	0,091	1,314
2-145	0,105	1,208
2-146	0,043	0,636
2-147	0,248	1,343
2-148	0,397	1,814
2-149	0,576	1,961
2-150	0,066	no ensayado
2-151	0,482	4,810
2-152	0,185	no ensayado
2-153	1,640	no ensayado
2-154	0,720	no ensayado
2-155	0,374	2,218
2-156	0,190	1,206
2-157	0,965	no ensayado
2-158	0,384	no ensayado
2-159	0,907	3,285
2-160	0,349	1,376
3-0	no ensayado	no ensayado
4-0	1,460	no ensayado
5-0	0,103	no ensayado
5-1	3,482	no ensayado
6-0	0,016	0,620

Ejemplo	pAKT-S743, IC_{50} de la mediana, μM	P4EBP1-T70, IC_{50} de la mediana, μM
6-1	0,005	no ensayado
7-0	1,769	no ensayado
7-1	0,493	no ensayado
8-0	1,270	no ensayado
8-1	3,352	no ensayado
9-0	0,923	no ensayado
9-1	0,090	no ensayado
9-2	0,025	no ensayado
9-3	0,141	no ensayado
9-4	6,467	no ensayado
9-5	0,051	no ensayado
10-0	0,308	no ensayado
11-0	0,588	no ensayado
12-0	0,339	no ensayado
13-0	0,089	no ensayado
14-0	1,121	8,152
15-0	0,030	no ensayado

Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación de células tumorales

Los compuestos se ensayaron en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales tras una exposición a fármacos de 72 horas. La viabilidad celular se determinó usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, nº de cat. G7571/2/3). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP en las células se correlaciona con la viabilidad celular. En minutos después de una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad para sintetizar ATP, y las ATPasas endógenas destruyen todo ATP restante; de este modo, los niveles de ATP caen precipitadamente.

Las células se colocaron en placas a 3000-5000 células/pocillo (dependiendo de las estirpes celulares) en 90 μl de medio de cultivo en MTPs (Corning; #3603, placa negra, fondo liso transparente). Para cada estirpe celular ensayada, las células se colocaron en una placa separada para la determinación de la fluorescencia en los instantes de tiempo t = 0 horas y t = 72 horas. Después de incubar durante toda la noche a 37ºC, los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 0 se determinaron tras añadir 10 μl de medio y 100 μl de disolución de CTG según el protocolo del fabricante. Las placas para los instantes de tiempo t = 72 horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento a concentración final de diez veces añadida en 10 μl a la placa de cultivo celular. Las células se incubaron entonces durante 72 horas a 37ºC. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 72 horas. Para el análisis de los datos, de forma breve, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100% ("Ci"), y control de DMSO para crecimiento no inhibido ("C0"), y se analizó usando el paquete informático de MTS para IC_{50} y coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo una inhibición del crecimiento celular de estirpes celulares tales como la estirpe celular de cáncer de mama KPL-4 con una IC_{50} de la mediana $\leq$ 10 μM, más preferiblemente, IC_{50} de la mediana $\leq$ 1μM.

La siguiente Tabla da datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
1-0	1,5	no ensayado	no ensayado
1-1	2,0	no ensayado	no ensayado
1-2	1,8	no ensayado	no ensayado
1-3	1,7	no ensayado	no ensayado
1-4	no ensayado	no ensayado	no ensayado
1-6	1,0	no ensayado	no ensayado
1-7	1,0	no ensayado	no ensayado
1-8	2,3	no ensayado	no ensayado
1-9	2,0	no ensayado	no ensayado
1-10	1,6	no ensayado	no ensayado
1-11	1,5	no ensayado	no ensayado
1-12	8,3	no ensayado	0,8
1-13	0,9	1,1	0,4
1-14	9,8	no ensayado	no ensayado
1-15	10,0	no ensayado	no ensayado
1-16	2,0	no ensayado	1,8
2-0	0,8	no ensayado	no ensayado
2-1	5,4	no ensayado	no ensayado
2-2	1,7	no ensayado	no ensayado
2-3	2,4	no ensayado	no ensayado
2-4	2,0	no ensayado	no ensayado
2-5	4,3	no ensayado	no ensayado
2-6	1,6	no ensayado	no ensayado
2-7	1,9	no ensayado	no ensayado
2-8	1,8	no ensayado	
2-9	0,9	no ensayado	
2-10	1,9	no ensayado	no ensayado
2-12	1,3	no ensayado	no ensayado
2-13	2,2	no ensayado	no ensayado
2-14	3,0	no ensayado	no ensayado
2-15	3,2	no ensayado	no ensayado
2-16	1,9	no ensayado	no ensayado
2-17	1,5	no ensayado	no ensayado
2-18	0,5	no ensayado	no ensayado

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
2-19	1,6	no ensayado	no ensayado
2-21	2,0	1,9	2,0
2-22	1,5	no ensayado	no ensayado
2-23	9,8	no ensayado	no ensayado
2-24	4,5	no ensayado	no ensayado
2-25	2,3	no ensayado	no ensayado
2-26	1,9	no ensayado	no ensayado
2-27	1,9	no ensayado	no ensayado
2-28	1,8	no ensayado	no ensayado
2-29	1,8	no ensayado	no ensayado
2-30	2,3	no ensayado	no ensayado
2-31	1,9	no ensayado	no ensayado
2-32	1,8	no ensayado	no ensayado
2-33	1,0	no ensayado	no ensayado
2-34	2,2	no ensayado	no ensayado
2-35	5,0	no ensayado	no ensayado
2-36	10,0	no ensayado	no ensayado
2-37	1,9	no ensayado	no ensayado
2-38	1,9	no ensayado	no ensayado
2-39	1,6	no ensayado	no ensayado
2-40	1,9	no ensayado	no ensayado
2-41	0,6	no ensayado	no ensayado
2-42	9,2	no ensayado	no ensayado
2-43	9,2		no ensayado
2-44	1,5		no ensayado
2-45	1,8		no ensayado
2-46	1,8		no ensayado
2-47	2,0	no ensayado	no ensayado
2-48	2,5	no ensayado	no ensayado
2-49	8,7	no ensayado	no ensayado
2-50	1,9	no ensayado	no ensayado
2-51	10,0	no ensayado	no ensayado
2-52	1,5	no ensayado	1,1
2-53	2,0	no ensayado	no ensayado

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
2-54	1,3	no ensayado	no ensayado
2-55	5,5	no ensayado	no ensayado
2-56	3,4	no ensayado	no ensayado
2-57	3,1	no ensayado	no ensayado
2-58	1,9	no ensayado	no ensayado
2-59	3,8	no ensayado	no ensayado
2-60	7,7	no ensayado	no ensayado
2-61	9,4	no ensayado	no ensayado
2-62	1,7	no ensayado	no ensayado
2-63	2,0	no ensayado	no ensayado
2-64	3,2	no ensayado	no ensayado
2-65	10,0	no ensayado	no ensayado
2-66	1,8	no ensayado	no ensayado
2-67	1,7	no ensayado	1,3
2-68	3,1	no ensayado	1,9
2-69	2,9	no ensayado	1,8
2-70	2,0	no ensayado	1,6
2-71	1,9	no ensayado	1,6
2-72	2,1	no ensayado	1,7
2-73	1,8	no ensayado	1,7
2-74	1,4	no ensayado	1,6
2-75	1,1	no ensayado	0,6
2-76	2,1	no ensayado	1,7
2-77	8,1	no ensayado	1,7
2-78	1,9	no ensayado	1,1
2-79	0,9	no ensayado	0,5
2-80	2,0	no ensayado	1,8
2-81	1,8	no ensayado	1,7
2-82	2,1	no ensayado	1,7
2-83	1,8	no ensayado	2,0
2-84	2,2	no ensayado	1,6
2-85	1,9	no ensayado	1,4
2-86	2,0	no ensayado	1,8
2-87	3,7	no ensayado	2,1

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
2-88	2,5	no ensayado	2,1
2-89	1,9	no ensayado	1,7
2-90	1,9	no ensayado	1,7
2-91	2,0	no ensayado	1,8
2-92	4,3	no ensayado	4,3
2-93	2,0	no ensayado	1,8
2-94	1,8	no ensayado	1,7
2-95	0,4	no ensayado	0,4
2-96	10,0	no ensayado	10,0
2-97	1,9	no ensayado	1,8
2-98	1,9	no ensayado	1,9
2-99	1,8	no ensayado	1,8
2-100	0,9	no ensayado	1,2
2-101	0,3	no ensayado	0,3
2-102	1,9	no ensayado	1,9
2-103	0,2	no ensayado	0,2
2-104	0,3	no ensayado	0,2
2-105	2,2	no ensayado	1,8
2-106	2,1	no ensayado	no ensayado
2-107	1,7	no ensayado	no ensayado
2-108	10,0	no ensayado	no ensayado
2-109	1,5	no ensayado	no ensayado
2-110	1,7	0,5	0,7
2-111	1,8	no ensayado	no ensayado
2-112	1,7	no ensayado	no ensayado
2-114	0,8	no ensayado	0,7
2-115	1,8	1,7	no ensayado
2-116	1,6	no ensayado	no ensayado
2-117	10,0	no ensayado	
2-119	4,2	no ensayado	no ensayado
2-120	10,0	no ensayado	no ensayado
2-122	1,2	no ensayado	no ensayado
2-123	2,4	no ensayado	no ensayado
2-124	2,3	no ensayado	no ensayado

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
2-125	3,1	9,9	no ensayado
2-126	1,6	1,0	no ensayado
2-127	5,4	1,2	no ensayado
2-128	4,4	no ensayado	1,7
2-129	1,8	no ensayado	0,3
2-130	8,4	no ensayado	1,8
2-131	1,7	no ensayado	no ensayado
2-132	1,7	no ensayado	no ensayado
2-133	2,0	1,7	no ensayado
2-134	2,1	1,8	no ensayado
2-135	10,0	no ensayado	no ensayado
2-136	1,9	no ensayado	no ensayado
2-137	1,7	no ensayado	no ensayado
2-138	2,4	no ensayado	no ensayado
2-139	2,0	no ensayado	no ensayado
2-140	1,9	no ensayado	0,5
2-141	5,3	no ensayado	no ensayado
2-142	2,6	no ensayado	no ensayado
2-143	9,5	1,8	no ensayado
2-144	1,7	no ensayado	1,3
2-145	1,0	no ensayado	0,3
2-146	0,7	no ensayado	0,6
2-147	1,7	no ensayado	0,5
2-148	1,9	no ensayado	1,5
2-149	2,9	no ensayado	1,8
2-150	1,7	no ensayado	
2-151	1,7	no ensayado	0,2
2-152	1,8	no ensayado	1,7
2-153	10,0	no ensayado	0,4
2-154	7,5	no ensayado	1,7
2-155	5,5	no ensayado	1,7
2-156	0,9	no ensayado	0,5
2-157	10,0	no ensayado	1,1
2-158	4,7	no ensayado	1,7

Ejemplo	IC_{50} de la proliferación de KPL-4, μM	IC_{50} de la proliferación de LnCAP, μM	IC_{50} de la proliferación de MCF7, μM
2-159	4,7	no ensayado	2,8
2-160	1,6	no ensayado	0,8
3-0	no ensayado	no ensayado	no ensayado
4-0	4,6	no ensayado	no ensayado
5-0	3,2	no ensayado	no ensayado
5-1	10,0	no ensayado	no ensayado
6-0	0,8	no ensayado	0,4
6-1	0,3	0,4	0,3
7-0	2,4	no ensayado	no ensayado
7-1	2,1	no ensayado	no ensayado
8-0	10,0	no ensayado	no ensayado
8-1	10,0	no ensayado	no ensayado
9-0	2,5	no ensayado	no ensayado
9-1	1,7	no ensayado	no ensayado
9-2	0,9	no ensayado	no ensayado
9-3	1,8	no ensayado	0,5
9-4	3,1	no ensayado	no ensayado
9-5	2,2	no ensayado	no ensayado
10-0	7,9	no ensayado	no ensayado
11-0	2,2	2,0	no ensayado
12-0	1,9	1,7	no ensayado
13-0	1,7	no ensayado	0,9
14-0	3,1	no ensayado	1,8
15-0	1,3	no ensayado	0,6

La siguiente Tabla da datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Estirpe cellular para ensayo de proliferación	Tipo de tumor	IC_{50} de la mediana del Ejemplo 1-3, μM	IC_{50} de la mediana del Ejemplo 2-0, μM
A2058	melanoma	2,2	2,1
A375	melanoma	2,2	8,6
H1993	NSCLC	0,6	0,5
HMCB	melanoma	2,6	8,5
HT-144	melanoma	2,3	2,1
Malme-3M	melanoma	1,9	2,4

Estirpe cellular para ensayo de proliferación	Tipo de tumor	IC_{50} de la mediana del Ejemplo 1-3, μM	IC_{50} de la mediana del Ejemplo 2-0, μM
MeWo	melanoma	2,0	5,2
SK-Mel-28	melanoma	2,0	3,7
U87	cerebro	4,9	10,0
UACC-257	melanoma	1,1	2,0
UACC-62	melanoma	2,2	8,9

Ejemplo 5.0 - Ensayo de permeabilidad de Caco2

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de 4,5 x 10^4 células por pocillo en placas de inserto de 24 pocillos, tamaño de poros de 0,4 μm, y se hicieron crecer durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10%, GlutaMAX al 1% (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 μg/ml de estreptomicina (GIBCO), y aminoácidos no esenciales al 1% (100x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5%. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de realizar el ensayo de permeación, el medio de cultivo se sustituyó por tampón de transporte de carbonato-hepes libre de FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de ensayo se disolvieron previamente en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral en una concentración final de 2 μM. Antes y después de 2 h de incubación a 37ºC, se tomaron muestras de los dos compartimentos. El análisis de contenido de compuesto se realizó después de la precipitación con metanol mediante análisis de LC/MS/MS. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A -> B) y basolateral a apical (B -> A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación: $P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$, en la que V_r es el volumen de medio en la cámara receptora, P_o es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara dadora a t=0, S la superficie de la monocapa, P_2 es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación de eflujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la P_{app} B-A entre la P_{app} A-B. Además, se calculó la recuperación de compuesto. Como control de ensayo, se analizaron compuestos de referencia en paralelo.

Ejemplo 6.0 – farmacocinética de rata in vivo

Para experimentos de farmacocinética in vivo, se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,3 a 1 mg, e intragástrica a dosis de 0,6 a 10 mg/kg, formulados como disoluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de ensayo se administraron como bolo i.v., y se tomaron muestras de sangre a 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Para la farmacocinética después de administración intragástrica, los compuestos de ensayo se administraron intragástricamente a ratas en ayunas, y se tomaron muestras de sangre a 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina con litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomó una alícuota de 100 μl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 μl de acetonitrilo frío y se congeló a -20ºC toda la noche. Las muestras se descongelaron subsiguientemente y se centrifugaron a 3000 rpm, 4ºC durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de LCMS/MS. Los parámetros de PK se calcularon mediante análisis no compartimentado usando un programa informático de cálculo de PK.

Parámetros de PK derivados de perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma: Eliminación de plasma total de compuesto de ensayo (en l/kg/h); CLsangre: aclaramiento de sangre total del compuesto de ensayo: CLplasma*Cp/Cb (en l/kg/h) siendo Cp/Cb la relación de concentraciones en plasma y sangre. Parámetros de PK calculados a partir de los perfiles de concentración - tiempo después de i.g.: Cmax: Concentración máxima en plasma (en mg/l); Cmaxnorm: Cmax dividido entre la dosis administrada (en kg/l); Tmax: instante de tiempo en el que se observó Cmax (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles de concentración-tiempo i.v. e i.g.: AUCnorm: Área bajo la curva de concentración-tiempo de t=0 h al infinito (extrapolado) dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); AUC(0-túltimo)norm: Área bajo la curva de concentración-tiempo de t=0 h al instante de tiempo último para el que se pudieron medir las concentraciones plasmáticas dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); t1/2: semivida terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUCnorm después de administración intragástrica dividida entre AUCnorm después de administración intravenosa (en %).

El experto en la técnica conocerá los métodos para demostrar la eficacia *in vivo* de compuestos contra el cáncer. A

título ilustrativo, el siguiente ejemplo describe métodos de cuantificación de la eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. El experto podrá aplicar tales principios para derivar modelos de material tumoral alternativo.

Ejemplo 7.0 Estudio de mecanismo de acción de xenoinjerto in vivo

Para demostrar qué compuestos actúan en los tumores mediante el modo de acción anticipado, se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de próstata PC3 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto.

En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de próstata humanos PC3 en ratones atímicos. Se cultivaron células de tumores PC3 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10%, y se cosecharon para trasplante en un estado subconfluente (70%). Se implantaron por vía subcutánea 3 x 10^6 células tumoalres suspendidas en Matrigel al 50% en la región inguinal de ratones macho. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 60-80 mm^2. Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales distribuyeron al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales), y se inició el tratamiento. Los animales se trataron una vez con 50 mg/kg de compuesto o vehículo por administración oral (p.o.) llevada a cabo vía un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal estuvo basado en peso corporal individual. A las 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales de cada uno, y se cortaron los tumores PC3. Las muestras de tumores de aproximadamente 5x5x5 mm se lisaron en hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral se analizaron en un ensayo a base de ELISA. Este ensayo estaba basado en el “Akt Duplex” del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, nº de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 μg de extracto de proteína, y se midió el contenido de AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos. Los tumores tratados con vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo, y se usaron como un control de normalización para determinar el % de P-AKT con respecto a niveles de vehículo.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo: P-AKT con respecto a niveles de vehículo < 30 % a las 2 horas post-tratamiento, más preferiblemente a 5 horas post-tratamiento, incluso más preferiblemente a 24 horas post-tratamiento.

La siguiente Tabla da datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	P-AKT % con respecto al control a 2 horas	P-AKT % con respecto al control a 5 horas
1-9	32,2	21,1
1-13	95,7	151,8
2-00	4,7	6,3
2-18	8,0	7,7
2-41	10,2	8,8
2-52	34,9	47,9
2-73	9,1	9,3
2-75	5,5	6,2
2-81	33,6	69,6
2-90	51,6	53,7
2-92	34,6	22,0
2-93	46,0	79,2
2-96	12,2	11,4
2-110	10,2	16,4
2-114	47,0	57,2
2-140	26,0	18,0

Ejemplo	P-AKT % con respecto al control a 2 horas	P-AKT % con respecto al control a 5 horas
2-144	6,3	8,0
2-145	33,0	38,0
2-146	17,5	22,3
6-0	5,8	6,0
6-1	7,7	7,5

Ejemplo 7.1 Estudio de la eficacia de xenoinjerto in vivo

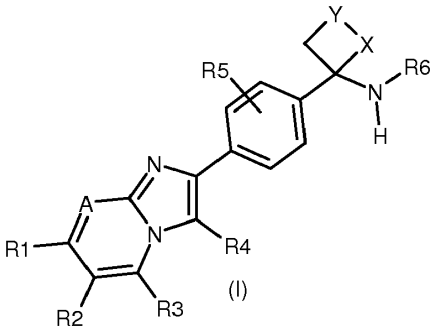
Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento tumoral de los tumores de próstata PC3 xenoinjertados en ratones atímicos. Los ratones se trataron con vehículo o compuestos.

En este sentido, se establecieron xenoinjertos PC3 como se describió anteriormente. Se dejó que los tumores crecieran al tamaño predeterminado de 25 - 35 mm^2. Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales distribuyeron aleatoriamiente al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal estuvo basado en el peso corporal individual, y la administración oral (p.o.) se llevó a cabo vía un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron 10 mg/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos.

La respuesta tumoral se evaluó por determinación del área del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un calibre. El peso corporal del animal se vigiló como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. La medición del área del tumor y del peso corporal se llevó a cabo 2-3 veces a la semana. El análisis estadístico se evaluó usando el programa informático SigmaStat. Se realizó un análisis de la varianza de una vía, y las diferencias con el control se compararon mediante un procedimiento de comparación por parejas (método de Dunn). Se calcularon las relaciones T/C (Tratamiento/Control) con los pesos finales del tumor al final del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

en la que

R1 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -CO-(alquilo de C1-6), -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)NR8R9, -NH-C(O)R11, alquinilo de C2-6, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquileno de C1-6)-arilo, -(alquileno de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquileno de C1-6)-arilo, -O-(alquileno de C1-6)-(cicloalquilo de C3-7)

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11, heteroarilo,

en el que dicho sustituyente puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-6,

R2 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, -C(O)OR10, -CO(NR8R9), -NR8R9, -NH-C(O)R11, -NH-C(O)NR8R9, -NHS$(O)_2$R11, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11, NH-(alquileno de C1-6)-O-(alquilo de C1-6),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, C(O)OR10, CO(NR8R9), cicloalquilo de C3-7, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alcoxi de C1-6, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS$(O)_2$R11,

X es -CH_2-,

Y es -CH_2-, -CH(OH)-,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, o

un grupo seleccionado de alquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-alquil C1-4-amino, alcoxi de C1-4 o cicloalquilo de C3-7, o

R8 y R9, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6 saturado o insaturado,

que está opcionalmente sustituido con (=O)

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido, de la misma manera o diferentemente, una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo de C3-7,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

R1 es hidrógeno, alquilo de C1-3, -(alquileno de C1-3)C(O)O(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)O(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)NH_2, -(alquileno de C1-3)C(O)NH_2, halógeno, hidroxi, ONa, alcoxi de C1-3, -O-ciclohexilo, -O-fenilo, -O-(alquileno de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquileno de C1-3)-[(alcoxi de C1-3)heteroarilo], -O-(alquileno de C1-3)NH_2, -O-(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-ciclopropano-C(O)NH_2, -O-(alquileno de C1-3)-CN, -O-(alquileno de C1-3)-C(O)O(alquilo de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-C(O)N(alquilo de C1-3)$_2$, -O-(alquileno de C1-3)-(heterociclilo), -heteroaril-(alcoxi de C1-3), -O-(alquileno de C1-3)-(heteroarilo)-(alcoxi de C1-3), cicloalquilo de C3-7, fenilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, halógeno), ciano, -C(O)(alquilo de C1-3), -C(O)OH,-C(O)O(alquilo de C1-3), -CONH_2, -C(O)NH(alquilo de C1-3), -C(O)NH-OH, -C(O)-heterocicilo, heteroarilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, (=O), alcoxi de C1-3), NH-C(O)-NH-(alquilo de C1-3), amino, NH-C(O)-(alquilo de C1-3), NH-C(O)-NH_2, N(alquilo de C1-3)-O-(alquilo de C1-3),

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-3, trifluorometilo, -(alquileno de C1-3)C(O)O-(alquilo de C1-3), alquenilo de C2-3, -(alquenileno de C2-3)C(O)O-(alquilo de C1-3), -(alquenileno de C2-3)C(O)NH_2, -(alquileno de C1-3)-NH-(alquileno de C1-3)-O-(alquilo de C1-3), alcoxi de C1-3, -O-(alquileno de C1-3)-CN, -O-(alquileno de C1-3)-C(O)O-(alquilo de C1-3), hidroxi, halógeno, ciano, cicloalquilo de C3-7, fenilo, -C(O)(alquilo de C1-3), C(O)O(alquilo de C1-3), -CONH_2, -CONH-(alquilo de C1-3), C(O)-N(alquilo de C1-3), C(O)-NH-(alquileno de C1-3)F, C(O)-NH-(alquileno de C1-3)OH, C(O)-NH-(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), C(O)NH-cicloalquilo de C3-7, C(O)NH-(alquileno de C1-3)-cicloalquilo de C3-7, C(O)NH-OH, -(alquileno de C1-3)O-(alquilo de C1-3), -CH(OH)-(alquilo de C1-3), -(alquileno de C1-3)OH, heteroarilo (el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3), amino, NH-C(O)-(alquilo de C1-3), NH-C(O)-NH_2, NH-C(O)-NH-(alquilo de C1-3), NH-S(O)$_2$-(alquilo de C1-3),

R3 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

A es N, C(R7),

R7 es hidrógeno, hidroxi, ciano, halógeno, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3, alcoxi de C1-3, -(alquileno de C1-3)-OH, C(O)O-(alquilo de C1-3), -CONH_2, cicloalquilo de C3-7, fenilo (el cual está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi de C1-3),

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-3, hidroxi, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-7, en el que alquilo de C1-3 está opcionalmente sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxi, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-7,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-3, o

R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado el cual está opcionalmente sustituido con (=O),

X es -CH_2-,

Y es $-CH_2-$, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,7-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-7-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3,6-difenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,

1-[4-(7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,

1-[4-(3-fenil-7-propoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo,

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

1-[4-(8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo,

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

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

metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(6-metoximetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-metanol,

{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il}-metanol,

1-[4-(6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(8-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

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

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

1-{4-[3-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-metanol,
1-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[7-(2-metoxi-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[7-(2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-[4-(7-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(7-isopropoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(7-ciclohexiloxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(7-fenoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-{4-[7-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-[4-(7-ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-etil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(7-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico,
2-[4-(cis-1-amino-3-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol,
1-{4-[7-(2-amino-etoxi)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ol,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
1-[4-(3-Fenil-7-pirazol-1 -il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-3-metil-urea,
1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-1H-piridin-2-ona,
1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
1-[4-(8-Fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(8-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-Fluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(8-Ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-8-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
sal de hidrocloruro del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
1-[4-(6-Bromo-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

isopropilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

(2-fluoro-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

ciclopropilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

dimetilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

etilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(6-Ciclopropil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-(2-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloxi}-etil)-pirrolidin-2-ona,

amida del ácido 1-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-iloximetil}-ciclopropanocarboxílico,

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

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

1-{4-[8-(4-fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[8-(3-Fluorofenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[8-(5-Metoxipiridin-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilcarbamina,

1-{4-[3-Fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[8-(1H-Indazol-6-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-[4-(6,8-Dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-Cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(7,8-Difluoro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-Cloro-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

1-[4-(6,8-Dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo,

1-[4-(6,7-Dicloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-Bromo-6-cloro-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-Bromo-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-Bromo-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(6-Bromo-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-Bromo-6-cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(8-Bromo-3-fenil-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[6-Cloro-8-(4-fluorofenil)-7-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[6-Cloro-7-metil-3-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[7,8-Dimetil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-Metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-6-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-6-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-6-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7,8-dimetil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-8-metil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[8-Metil-3-fenil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-etoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-fenil-7-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-fenil-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-{4-[3-Fenil-7-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[3-Fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
Sal de HCl de 1-{4-[7-(1H-Imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
Sal de HCl de 1-{4-[7-(3H-Imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[7-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
Sal de HCl de 1-{4-[3-Fenil-7-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
éster metílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
éster etílico del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
Sal de HCl del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
metilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-acrílico,
(E)-3-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-acrilamida,
éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-propiónico,

etilamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
hidroxiamida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-carboxílico,
1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-etanona,
Sal de HCl de 1-{4-[6-(3H-Imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-(1H-Imidazol-2-il)-3-fenil-imidazo[1,2a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[3-Fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
Sal de HCl de 1-{4-[3-fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-6-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(3-Fenil-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-Bromo-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acrílico,
(E)-3-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acrilamida,
éster etílico del ácido 2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,
1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-etanona,
1-[4-(6-Cloro-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6,8-Dimetoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
1-{4-[6-(3H-Imidazol-4-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[6-(1H-Imidazol-2-il)-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
1-{4-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,
2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamina,
N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acetamida,
{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-urea,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico,
2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamina,
N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-acetamida,
{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-urea,
1-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metil-urea,
N-{2-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-metanosulfonamida,
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclobutilamina,
2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-ol,
amida del ácido 2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico

1-[4-(7-etinil-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-ciclo-butilamina,

3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-propionamida,

éster metílico del ácido {2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi}-acético,

2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ol,

3-{2-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piridin-2-ol,

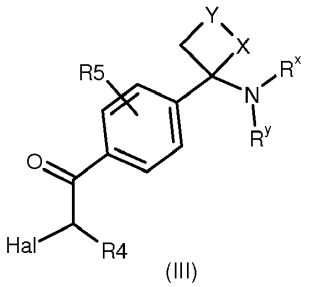
1-{4-[6(5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[8-metoxi-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-[4-(5-metil-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]ciclo-butanamina,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,

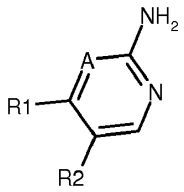
4. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

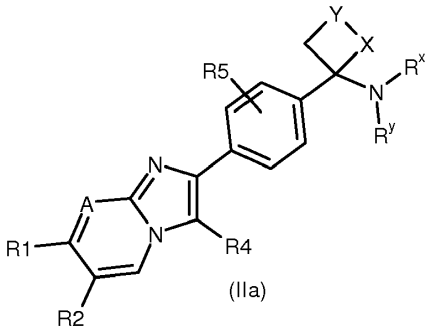
en la que R4, R5 y R6, X e Y tienen el significado según la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Halk es halógeno,

con un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

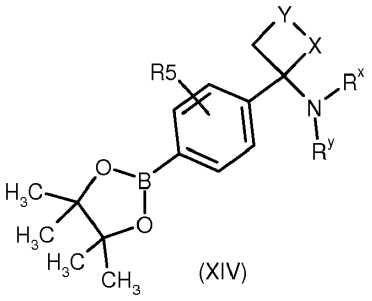
en la que R1, R2 y A tienen el significado según la reivindicación 1, formando un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

que opcionalmente se desprotege subsiguientemente para formar un compuesto de fórmula general (I).

5. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

en la que

R5 es hidrógeno o halógeno, y

R6 es hidrógeno o alquilo de C1-6,

X es -CH2-, y

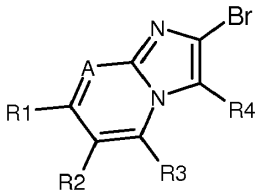
Y es -CH2-, -CH(OH)-, y

Rx es R6 o un grupo protector;

Ry es hidrógeno o un grupo protector, o

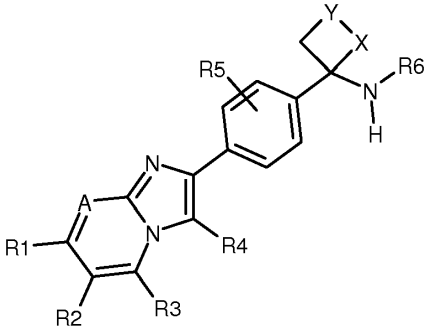
Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

en la que R1, R2, R3, A y R4 tienen los significados como se definen en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (II) que opcionalmente se desprotege, para obtener un compuesto de fórmula (I)



(I).

6. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

7. Un compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 6, en el que las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.

8. Un compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 7, en el que las enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis son neoplasia benigna o maligna.

9. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición según la reivindicación 9, para el tratamiento de neoplasia benigna o maligna.

11. Una combinación que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de antineoplásicos quimioterapéuticos y antineoplásicos especeíficos de la diana.