

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 980**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014** **PCT/EP2014/054440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14139882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014** **E 14708291 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2970255**

54 Título: **Compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de trastornos inflamatorios**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781174 P

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

24.10.2017

73 Titular/es:

GALAPAGOS NV (100.0%)
Generaal De Wittelaan L11/A3
2800 Mechelen, BE

72 Inventor/es:

DESROY, NICOLAS;
HECKMANN, BERTRAND;
BRYs, REGINALD CHRISTOPHE XAVIER;
JONCOUR, AGNÈS;
PEIXOTO, CHRISTOPHE y
BOCK, XAVIER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 980 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de trastornos inflamatorios

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la autotaxina, también conocida como ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 (NPP2 o ENPP2), que está implicada en enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal. La presente invención también proporciona también métodos para la producción de un compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, compuestos para su uso en métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal administrando un compuesto de la invención.

Antecedentes de la invención

La autotaxina (ATX; también conocida como ENPP2 (ectonucleótido pirofosfatasa / fosfodiesterasa 2) o lisofosfolipasa D) es una proteína de ~120 kDa que pertenece a la familia ENPP de enzimas que está compuesta por siete miembros, de los cuales ENPP1 y ENPP3 son los más cercanos a la ATX. Mientras que ENPP1 y ENPP3 son activas convirtiendo el ATP en pirofosfato (un regulador de los procesos de mineralización y calcificación en el hueso), la ATX es la única enzima ENPP con actividad lisofosfolipasa D (lisoPLD) y es responsable de la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC) para producir el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA). Diversas partes de evidencia han establecido la ATX como la fuente principal de LPA en sangre. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles en sangre de LPA y ATX están fuertemente correlacionados en humanos. Además, los niveles de LPA se reducen en un 50 % en ratones que llevan una mutación nula heterocigota de ATX (Tanaka, et al., 2006).

Debido a la importancia del LPA como mediador biológico, los niveles de PA bio-activo se esperan estar estrictamente controlados espacial y temporalmente. La vida media relativamente corta del LPA circulante (~3 min) en ratones está en línea con esta expectativa. En la circulación, donde los niveles de LPC son muy altos (100-200 μ M, principalmente unido a albúmina), la ATX está constitutivamente activa pero el LPA nuevamente producido se degrada rápidamente por fosfatasa unidas a membrana y los niveles de LPA plasmática se mantienen bajos de esta manera (en el intervalo μ M bajo). Esto se confirma por el hecho de que en el plasma libre de células *ex vivo*, los niveles de LPA aumentan en un estado estacionario. Además, el LPA en sangre está unido a albúmina sérica, que puede reducir además los niveles de LPA bio-activo. Además de este primer control de niveles de LPA, el control espacial de la producción de LPA se asegura por la capacidad de la ATX de unirse a moléculas de la superficie celular tales como integrinas y proteoglicanos de heparan sulfato (HSP) para facilitar la liberación de LPA cerca de sus receptores cognatos. Varias pruebas de evidencia soportan esta hipótesis. En primer lugar, los estudios estructurales de ATX soportan el hecho de que la estructura de ATX es compatible con un proceso tal (Hausman, J, 2011). Además, varios informes indicaron cómo está implicada ATX en la dirección de linfocitos a través de la interacción con integrinas de la superficie celular (Kanda, 2008). Se mostró, por ejemplo, que la ATX puede inducirse en vénulas endoteliales altas (HEV) en los sitios de inflamación. Esta ATX expresada por las HEV actúa en las HEV *in situ* para facilitar la unión de linfocitos a las células endoteliales (Nakasaki, et al., 2008). Como tal, la ATX no solamente dirige la formación de LPA, sino que, a través de estas interacciones celulares, también asegura la especificidad en la señalización de LPA.

La ATX se expresa ampliamente, con los niveles más altos de ARNm detectados en el cerebro, los nodos linfáticos, el riñón y los testículos. Originalmente descubierta como "factor de motilidad autocrina" en las células de melanoma, la ATX ha emergido como la enzima productora de LPA clave en plasma y tejidos. Desafortunadamente, la letalidad embrionaria ha obstaculizado estudios de la importancia de la ATX en la vida adulta. Esta letalidad embrionaria refleja el papel clave de la LPA en diversos procesos del desarrollo, la vasculogénesis en particular. Los estudios de genes desactivados de los receptores de LPA han sido más informativos en términos de desenredar el papel fisiológico del LPA. El LPA actúa a través de al menos seis receptores acoplados a proteínas G distintos (LPA1-6) descubiertos en la superficie de diferentes tipos celulares, tres de los cuales pertenecen a la familia de receptores *edg* y tres a la familia de receptores distintos de *edg*. El LPA interactúa con receptores acoplados a proteínas G (GPCR) específicos, es decir LPA1 (también conocido como EDG2), LPA2 (también conocido como EDG4), LPA3 (también conocido como EDG7), LPA4 (también conocido como GPR23/p2y9), LPA5 (también conocido como GPR92/93), LPA6 (también conocido como p2y5). También se ha descrito que el LPA interactúa con tres GPCR distintos (GPR87, p2y10, GPR35). Además, se ha demostrado una preferencia de los receptores de LPA para especies específicas de LPA (Bandoh, et al., 2000). Como tal, la especificidad de las actividades de LPA se controla por el patrón de expresión de los receptores de LPA y su ruta de señalización aguas abajo.

La parte principal de las respuestas de LPA se media a través de proteínas G triméricas e incluyen pero no se limitan a la activación de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición/activación de adenilil ciclasa (AC),

activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca^{2+} , liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y la activación de las GTPasas pequeñas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras rutas que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), proto-oncogén serina/treonina proteína quinasa Raf (c-Raf), proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src (c-src), quinasa regulada por señal extracelular (ERK), quinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótido guanina (GEF), glucógeno sintasa quinasa 3b (GSK3b), quinasa c-jun amino-terminal (JNK), MEK, cadena ligera de la miosina II (MLC II), factor nuclear kB (NF-kB), activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol3-quinasa (PI3K), proteína quinasa A (PKA), proteína quinasa C (PKC) y sustrato 1 de la toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1). La ruta real está influenciada por el tipo celular, el nivel de expresión de un receptor o una proteína de señalización, el uso del receptor y la concentración de LPA (Tania, Khan, Zhang, Li, & Song, 2010). El LPA tiene un amplio intervalo de acciones fisiológicas y diversos efectos celulares (por ejemplo, regulación de la presión sanguínea, activación de plaquetas, contracción del músculo liso, crecimiento celular, redondeo celular, retracción de neuritas, formación de fibras de estrés de actina y migración celular). Además, se ha demostrado una preferencia de los receptores de LPA para especies específicas de LPA (Bandoh, et al., 2000). Los estudios de genes desactivados para estos receptores indicaron un papel en el desarrollo óseo (Gennaro, et al., 2011) y la neurogénesis (Matas-Rico, et al., 2008), la implantación del embrión (Ye, et al., 2005) y la formación de sangre y vasos linfáticos (Sumida, et al., 2010).

Con respecto a la patofisiología, se ha reivindicado un papel para el LPA y los receptores de LPA en diversas afecciones pato-fisiológicas tales como enfermedades proliferativas, dolor neuropático, inflamación, enfermedades autoinmunes, fibrosis, seguimiento de linfocitos en nodos linfáticos, obesidad, diabetes o formación de vasos sanguíneos embrionarios.

El papel del LPA en la fibrosis pulmonar se ha descrito bien en la bibliografía y también se ha reivindicado una implicación en el asma. Los presentes inventores sin embargo son los primeros en informar de una conexión con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Varias líneas de evidencia sugieren un papel para ATX en el control de la función pulmonar en la enfermedad a través de efectos en las células epiteliales pulmonares, en los fibroblastos y en las células del músculo liso. En general, las afecciones inflamatorias en el pulmón se describen comúnmente asociadas a niveles de ATX y LPA aumentados. La instilación del LPS en ratones, por ejemplo, induce niveles de ATX y LPA aumentados en el fluido del lavado bronco-alveolar (BAL) (Zhao, et al., 2011). También en humanos, un desafío de LPS segmental dio lugar a niveles de LPA aumentados (Georas, et al., 2007). En global, se ha descrito extensamente el papel del LPA en la activación de células epiteliales pulmonares, la primera línea de defensa a los estímulos nocivos inhalados, hacia la producción y la migración aumentadas de citocinas y quimiocinas (Zhao & Natarajan, 2013). El LPA exógeno promueve respuestas inflamatorias regulando la expresión de quimiocinas, citocinas y receptores de citocina en células epiteliales pulmonares. Además de la modulación de respuestas inflamatorias, el LPA regula la redistribución del citoesqueleto y confiere protección contra la lesión pulmonar potenciando la integridad y la remodelación de la barrera celular epitelial pulmonar.

En el individuo asmático, la liberación de mediadores de reparación normales, incluyendo el LPA, se exagera o las acciones de los mediadores de reparación se prolongan inapropiadamente dando lugar a una remodelación inapropiada de las vías aéreas. Las características estructurales principales de las vías aéreas remodeladas observadas en el asma incluyen una lámina reticular engrosada (la estructura tipo membrana basal justo por debajo de las células epiteliales de las vías aéreas), números aumentados y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa de músculo liso, números aumentados de glándulas mucosas y secreciones mucosas y alteraciones en el tejido conectivo y el lecho capilar a través de toda la pared de las vías aéreas. La ATX y/o el LPA pueden contribuir a estos cambios estructurales en las vías aéreas, por ejemplo, la ATX y/o el LPA están implicados en la hiperreactividad aguda de las vías aéreas en asma. La luz de la vías aéreas asmática remodelada es más estrecha debido al engrosamiento de la pared de las vías aéreas, disminuyendo de esta manera el flujo de aire. Adicionalmente, el LPA contribuye al remodelado estructural a largo plazo y la hiperreactividad aguda de las vías aéreas asmáticas, por ejemplo el LPA contribuye a la hiperreactividad que es una característica primaria de las exacerbaciones agudas del asma. Los informes que describen el papel del LPA en el asma generaron diferentes conclusiones, que varían desde un papel protector (Zhao, et al., 2009) hasta un papel negativo (Emo, et al., 2012). El ensayo de inhibidores de autotaxina en modelos para las enfermedades de las vías aéreas como se describe en la presente memoria permite la clarificación del potencial de esta enzima como una diana farmacológica.

La proliferación y contracción de fibroblastos y la secreción de la matriz extracelular estimulada por el LPA contribuye a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías aéreas, tales como la fibrosis peribronquiolar presente en la bronquitis crónica y enfermedades pulmonares intersticiales y asma grave. El LPA juega un papel en las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y la bronquiolitis obliterante, donde tanto el colágeno como los miofibroblastos aumentan. Los estudios relacionados con IPF (fibrosis pulmonar idiopática) indican un aumento en los niveles de LPA en el fluido BAL de los pacientes (Tager, et al., 2008). Estudios adicionales de LPA1 desactivados e inhibidores revelaron un papel clave para el LPA en procesos fibróticos en el pulmón y se complementaron por los estudios que usan ratones con genes desactivados específicos de células que carecen de ATX en las células epiteliales bronquiales y macrófagos. Estos ratones se mostraron ser menos sensibles a modelos de fibrosis pulmonar (Oikonomou, et al., 2012). Un papel para el LPA en otras enfermedades

fibróticas (riñón y piel) se basó en tipos de observaciones similares (Pradère, et al., 2007), (Castelino, et al., 2011). El papel del LPA en la remodelación de pulmón se refiere a los efectos del LPA tanto en fibroblastos pulmonares (a través del LPA1) y las células epiteliales (a través del LPA2) (Xu, et al., 2009) ha demostrado que el LPA2 juega un papel clave en la activación del TGF β en las células epiteliales en afecciones fibróticas. El papel del LPA en la remodelación y la fibrosis es relevante en EPOC, IPF y asma, enfermedades en las que la remodelación pulmonar como un resultado a largo plazo limitará la función pulmonar. Finalmente, de interés hacia las enfermedades pulmonares, en ratones, la ATX es una de las tres QTL principales que parece estar asociadas a diferencias en la función pulmonar (Ganguly, et al., 2007).

Un área prominente de interés de investigación es el papel de la señalización ATX-LPA en cáncer (Braddock, 2010). Aunque las mutaciones específicas de cáncer en ATX no se han identificado hasta ahora, la sobre-expresión de ATX o receptores de LPA individuales en ratones xenoinjertados y transgénicos promueve la formación de tumores, la angiogénesis y la metástasis. A la inversa, el noqueo de ATX en células de carcinoma mamario reduce su extensión metastásica al hueso. Varios cánceres humanos muestran patrones de expresión elevados de ATX y/o aberrante del receptor de LPA, según se revela por análisis de micromatrices. La autotaxina se ve como una enzima pro-metastásica. Se ha aislado inicialmente del medio condicionado de células de melanoma humanas que estimula una miríada de actividades biológicas, incluyendo la angiogénesis y la promoción del crecimiento, la migración, la supervivencia y la diferenciación celular a través de la producción de LPA (Lin M. E., 2010). El LPA contribuye a la tumorigénesis aumentando la motilidad y la capacidad de invasión de las células. La iniciación, el avance y la metástasis del cáncer implican varios procesos concurrentes y secuenciales incluyendo la proliferación y el crecimiento celular, la supervivencia y la anti-apoptosis, la migración de las células, la penetración de células extrañas en tejidos y/u órganos definidos y la promoción de la angiogénesis.

Por lo tanto, el control de cada uno de estos procesos por la señalización de LPA en afecciones fisiológicas y patofisiológicas subraya la utilidad terapéutica potencial de modular las rutas de señalización de LPA para el tratamiento de cáncer. En particular, el LPA se ha implicado en la iniciación o el avance del cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides, glioblastoma, linfoma folicular y otros cánceres (Gardell, 2006) (Murph, Nguyen, Radhakrishna, & Mills, 2008) (Kishi, 2006).

Adicionalmente, la autotaxina está implicada en el proceso invasivo y metastásico de las células tumorales, ya que la sobreexpresión ectópica de la autotaxina se observa frecuentemente en tejidos de tumores malignos tales como cáncer de ovario (Vidot, et al., 2010), cáncer de mama (Panupinthu, Lee, & Mills, 2010) (Zhang, et al., 2009), cáncer de próstata (Nouh, et al., 2009), cáncer renal, linfoma de Hodgkin (Baumforth, 2005), carcinoma hepatocelular (Wu, et al., 2010), cáncer pulmonar (Xu & Prestwich, 2010) y glioblastoma (Kishi, 2006). La sobreexpresión de la autotaxina también se ha encontrado en una diversidad de tumores tales como melanoma maligno, teratocarcinoma, neuroblastoma, cáncer pulmonar de células no microcíticas, carcinoma de células renales (Stassar, et al., 2001).

Adicionalmente, la expresión de la autotaxina por las células cancerígenas controla la formación de metástasis ósea osteolítica. En particular, el LPA estimula directamente el crecimiento y la metástasis del cáncer y la diferenciación de osteoclastos. Por lo tanto, marcar como diana la ruta de señalización de autotaxina/LPA también se ha encontrado ser beneficiosas en pacientes con metástasis óseas (David, 2010). Finalmente, la inhibición de autotaxina parece proporcionar un adyuvante beneficioso a la quimioterapia para prevenir el crecimiento y la metástasis del tumor en pacientes con alta expresión de autotaxina en sus tumores (Gaetano, 2009).

La regulación positiva de la ruta de señalización de autotaxina/LPA se ha observado en una diversidad de afecciones inflamatorias. Por ejemplo, los efectos pro-inflamatorios del LPA incluyen la desgranulación de los mastocitos, la contracción de las células del músculo liso y la liberación de las citocinas de las células dendríticas. Como una indicación para su papel general en la inflamación, la actividad de LPA y de autotaxina se han demostrado inducirse por la inyección de carragenina en el modelo de bolsa de aire de ratón, que se usa para desarrollar fármacos anti-inflamatorios, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa para la artritis. Adicionalmente, se ha observado una reducción en el LPA del plasma y de la bolsa de aire en este modelo de bolsa de aire de rata usando un inhibidor de autotaxina, confirmando el papel de la autotaxina durante la inflamación como una fuente principal de LPA (Gierse, 2010). Se ha observado que los inhibidores de autotaxina reducen LPA y PGE2 y también reducen el dolor inflamatorio.

Como otro papel general en las enfermedades inflamatorias, el LPA se ha demostrado inducir la quimioquinesis en células T. La inyección intravenosa de autotaxina enzimáticamente activa ha demostrado atenuar la migración dirigida de las células T a los tejidos linfoides, igualmente compitiendo con autotaxina endógena y ejerciendo un efecto dominante negativo. En ciertos casos, la autotaxina facilita la entrada de linfocitos en órganos linfoides (Kanda, 2008). Por lo tanto un inhibidor de la autotaxina puede bloquear la migración de linfocitos hacia órganos linfoides secundarios y puede ser de beneficio en enfermedades autoinmunes.

Específicamente en artritis reumatoide, se demostró una expresión aumentada de ATX en los fibroblastos sinoviales a partir de pacientes de RA y la ablación de la expresión de ATX en las células del mesénquima (incluyendo fibroblastos sinoviales) resultó en síntomas atenuados en modelos de ratón para artritis reumatoide (Nikitopoulou, et al., 2012). Como tal, el papel de la autotaxina en artritis reumatoide se ha establecido fuertemente.

Varias líneas de evidencia sugieren un papel para el LPA en la lesión vascular y la aterosclerosis. Éstas relacionan el papel del LPA modulando la función de la barrera endotelial y el fenotipo de las células de músculo liso vascular y la acción del LPA como un agonista de plaquetas débil. Las plaquetas se han identificado como participantes importantes en la producción de LPA en la circulación en algunos ajustes, principalmente proporcionando suficientes cantidades de LPC. La autotaxina plasmática se asocia a las plaquetas durante la agregación y se concentra en el trombo arterial, y las plaquetas activadas pero no en descanso se unen a la autotaxina recombinante de manera dependiente de integrina. La inducción experimental de la trombocitopenia en ratas, usando un anticuerpo anti-plaquetario, disminuye la producción de LPA en suero casi al 50 %, lo que sugiere un papel para el LPA durante la coagulación. En algunos casos, la sobreexpresión transgénica de la autotaxina eleva los niveles de LPA circulante e induce una diátesis sangrante y una atenuación de la trombosis en ratones. La administración intravascular de LPA exógeno recapitula el tiempo de sangrado prolongado observado en ratones autotaxina-Tg. Finalmente, los ratones autotaxina^{+/-}, que tienen niveles de LPA plasmático ~50 % normales, son más propensos a la trombosis.

Además de un papel en la coagulación sanguínea, el LPA tiene múltiples efectos en el aumento de la permeabilidad de la monocapa endotelial y las células endoteliales, en particular en aspectos críticos de la angiogénesis tales como la estimulación de la migración celular y la invasión. Adicionalmente, el LPA también ejerce efectos migratorios y contráctiles en las células de músculo liso vascular: la producción de LPA mediada por autotaxina y la posterior señalización de LPA contribuye al desarrollo vascular estimulando la migración y la invasión de células endoteliales así como regulando las interacciones adhesivas con la matriz extracelular y las células de músculo liso. Por ejemplo, se han observado defectos vasculares similares en ratones deficientes en autotaxina y ratones que carecen de genes implicados en la migración y la adhesión celular (Van Meeteren, et al., 2006). Por lo tanto un inhibidor de la autotaxina puede tener beneficio en algunas enfermedades que implican angiogénesis desregulada.

El LPA induce dolor neuropático así como desmielinización y cambios en la expresión de proteínas relacionadas con el dolor a través de LPA1 (Inoue, et al., 2008). Los ratones con genes desactivados heterocigotos ATX mostraron aproximadamente un 50 % de recuperación de dolor neuropático inducido por lesión nerviosa en comparación con ratones tipo silvestre. La lisofosfatidilcolina (LPC), también conocida como liso-lecitina, también se sabe que induce dolor neuropático. Se ha observado que el dolor neuropático inducido por LPC se reduce parcialmente en ratones con genes desactivados heterocigotos ATX. Estos resultados apoyan la idea de que el LPA se produce por la autotaxina dando como resultado dolor neuropático (Lin M. E., 2010).

La autotaxina también está implicada en enfermedades metabólicas, en particular obesidad y diabetes (Federico, et al., 2012). En algunos casos, la autotaxina es responsable de la actividad lisoPLD liberada por los adipocitos y ejerce un control paracrino en el crecimiento de preadipocitos a través de un mecanismo dependiente de LPA. Además, la autotaxina se regula positivamente durante la diferenciación de adipocitos y en la obesidad genética. En ciertos casos, el ARNm de la autotaxina se regula positivamente en los adipocitos de ratones db/db sugiriendo que la regulación positiva de la autotaxina está relacionada con el fenotipo de diabetes tipo 2 grave y la resistencia a insulina de adipocitos. En algunos casos, la regulación positiva de la autotaxina de adipocitos está asociada a la diabetes tipo 2 en humanos (Ferry, 2003). La relación entre el adipocito y la biología de la autotaxina sugiere el uso de un inhibidor de la autotaxina para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

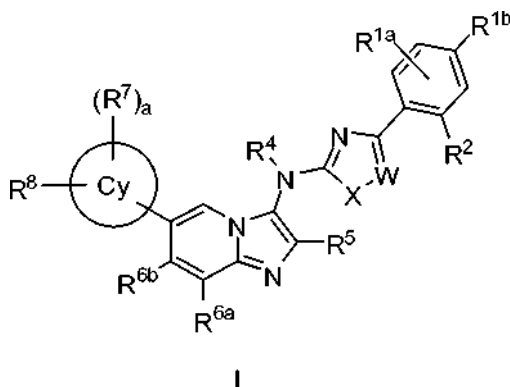
Finalmente, dos afecciones distintas claramente relacionadas con la biología de la autotaxina son el púrpura colostático (Kremer, et al., 2010) y la regulación de la presión ocular (Iyer, et al., 2012).

Las terapias actuales no son satisfactorias y por lo tanto se mantiene una necesidad de identificar compuestos adicionales que puedan ser de uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal. La presente invención por lo tanto proporciona compuestos, métodos para su fabricación y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con un vehículo farmacéutico adecuado. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos y su habilidad para actuar como inhibidores de autotaxina y en que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala administrando los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



en donde

5 R^{1a} es H, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^{1b} es:

- halo,
- alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente), o

10 - alcoxi C_{1-4} (alcoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente);

X es -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- o -CH=CH-;

W es N o CR^3

cuando W es N, R^2 es:

- 15
- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),

- 20
- -C(=O)CH₃,
 - -C(=O)CF₃,
 - -C(=O)OCH₃,
 - -C(=O)NH₂ o
 - -NHC(=O)CH₃ o

25 cuando W es CR^3 , uno de R^2 o R^3 es:

- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
 - -C(=O)CH₃,
- 30

- -C(=O)CF_3 ,
- -C(=O)OCH_3 ,
- -C(=O)NH_2 o
- -NHC(=O)CH_3 ,

5 y el otro es H o alquilo C_{1-4} ;

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

R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más CN seleccionados independientemente, OH, halo o -C(=O)NH_2 ;

uno de R^{6a} o R^{6b} se selecciona entre H, -CH_3 y halo, y el otro es H;

10 Cy es:

- cicloalquilo C_{4-10} ,
- heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, o
- heterocicloalqueno de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;

15

cada R^7 se selecciona independientemente entre:

- OH,
- oxo,
- halo y

20

- alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o ALCOXI C_{1-4} seleccionados independientemente);

el subíndice a es 0, 1 o 2;

R^8 es $\text{-(L}_1\text{-W}_1\text{)}_m\text{-L}_2\text{-G}_1$,

en donde

25

- L_1 está ausente o es -O- , -C(=O)- , -NR^i , $\text{-NR}^h\text{C(=O)-}$ o -SO_2 ;
- W_1 es alquileo C_{1-4} ;
- el subíndice m es 0 o 1;
- L_2 está ausente o es -O- , -C(=O)- , -C(=O)O- , -OC(=O)- , -C(=O)-C(=O)- , -C(=O)-C(=O)NR^a ,
- -NR^b , -C(=O)NR^c , $\text{-NR}^d\text{C(=O)-}$, $\text{-NR}^i\text{C(=O)O-}$, -SO_2 , $\text{-SO}_2\text{NR}^e$ o $\text{-NR}^f\text{SO}_2$;

30

- G_1 es
 - o H,
 - o -CN ,
 - o alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más -CN , OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),

35

- o cicloalquilo C_{3-7} (cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con -NH_2),
- o heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalqueno que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente),

40

- o heterocicloalquilo mono, bi o espirobicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente) o

- heteroarilo de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ seleccionados independientemente),

cada R⁹ es oxo, o R¹⁰,

5 cada R¹⁰ es:

- -OH,
- halo,
- -CN,
- alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),
- ALCOXI C₁₋₄,
- cicloalquilo C₃₋₇, fenilo,
- -SO₂CH₃,
- -C(=O)alcoxi C₁₋₄,
- -C(=O)alquilo C₁₋₄, o
- -NR⁹C(=O)alquilo C₁₋₄; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^j se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

En un aspecto, los compuestos de la invención son inhibidores de la autotaxina. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden exhibir baja eliminación, resultando posiblemente en bajos niveles de dosis terapéutica.

20 En un aspecto más particular, los compuestos de la invención son activos *in vivo* contra IPF y/o EPOC.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticos. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente principios terapéuticamente activos adicionales adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el principio terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente memoria, son farmacéuticamente aceptables según se preparan y se usan.

35 En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un mamífero, en particular humanos, afligidos con una afección seleccionada de entre aquellas listadas en la presente memoria y particularmente enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal, cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica o los compuestos de la invención según se describen en la presente memoria.

45 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticos para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos y rutas sintéticos representativos descritos más adelante en la presente memoria.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para aquellos expertos en la materia desde una consideración de la descripción detallada consiguiente.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

5

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los siguientes términos están destinados a tener los significados presentados junto con los mismos más adelante y son útiles para comprender la descripción y alcance pretendido de la presente invención.

10 Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y usos de tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en la presente memoria.

15 Los artículos "un" y "una" pueden usarse en la presente memoria para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "LPA" se refiere a ácido lisofosfatídico que es un miembro de los mediadores de lípido bioactivo derivados de membrana, que comprenden adicionalmente esfingosin-1-fosfato (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) y esfingosilfosforilcolina (SPC). LPA interactúa con receptores acoplados a proteína G específicos (GPCR), a saber LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆, LPA₇, LPA₈, en modo de autocrina y paracrina, para activar rutas de señalización intracelular y a su vez producir una diversidad de respuestas biológicas.

25 "Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado con el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Más particular es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo particular adicional tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos de cadena lineal ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo o butilo están unidos a una cadena de alquilo lineal, los grupos de cadena ramificada ejemplares incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo e isoamilo.

30 "Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁶, donde R²⁶ es alquilo con el número especificado de átomos de carbono. Son grupos alcoxi particulares, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Son grupos alcoxi particulares, alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

35 "Alquilenio" se refiere a grupos de radical alqueno divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificados. Este término se ilustra mediante grupos, tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-) o -CH(CH₃-) y similares.

40 "Alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburo olefinicamente monovalentes (insaturados) con el número especificado de átomos de carbono. El alquenilo particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificados y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo (-C(CH₃)=CH₂) y similares.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

45 "Arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático precursor. En particular arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico, con el número especificado de átomos en el anillo. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros de anillo. Cuando el grupo arilo es un sistema de anillo monocíclico, este contiene de un modo preferente 6 átomos de carbono. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

50 "Cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo hidrocarbilo no aromático, monocíclico o policíclico, con el número especificado de átomos en el anillo. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 10 átomos de carbono, y en particular de 3 a 7 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individual tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

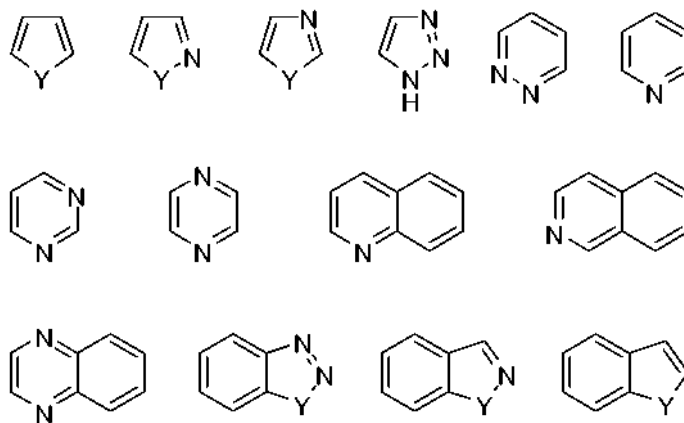
"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

"Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo y similares, que tienen de 1 a 4, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo individual.

"Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número especificado de átomos en el anillo. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 10 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos condensados de cinco y seis miembros o dos anillos condensados de seis miembros o, a modo de un ejemplo adicional, dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquiera de los sustituyentes de grupo amino del anillo, será inferior a cinco. Los ejemplos de grupos de heteroarilo monocíclico de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos de heteroarilo monocíclico de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos de heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de cinco miembros condensado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos de heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros condensado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo adenina, guanina), indazol, imidazopiridinas, imidazopirimidinas, imidazopirazinas, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos de heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos de seis miembros condensados incluyen, pero sin limitación, quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y grupos pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son los obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, tiazol, oxazol y pirazina.

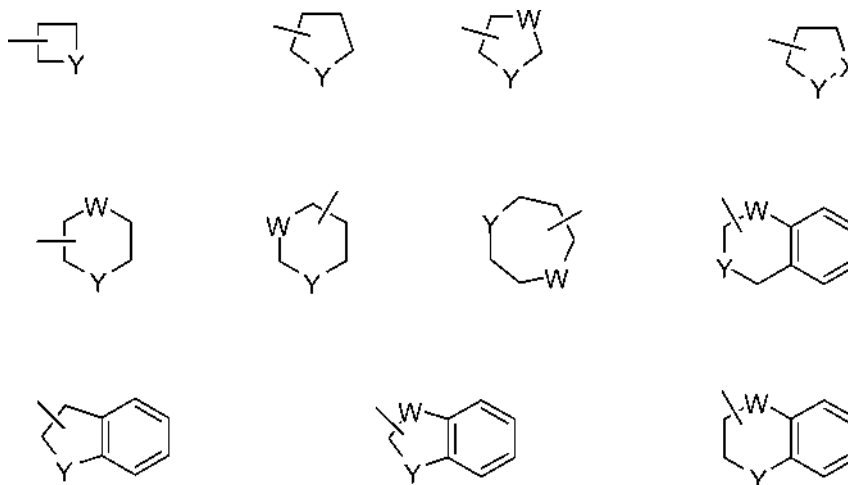
Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona entre $>C(=O)$, NH, O y S.

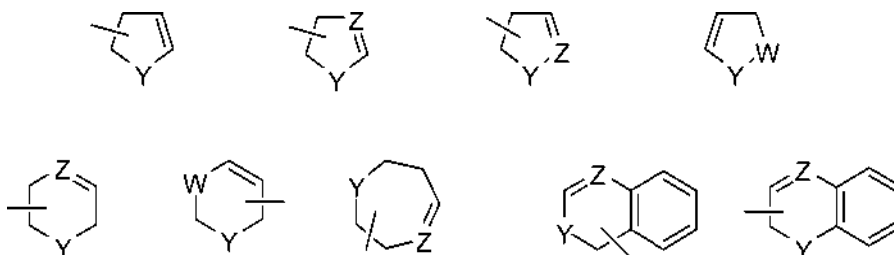
Como se usa en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" significa una estructura estable de anillo no aromático, monocíclico o policíclico, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número especificado de átomos en el anillo. La estructura de anillo no aromático puede tener de 4 a 10 miembros de anillo, y en particular de 4 a 7 miembros de anillo. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita únicamente incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina).

Otros ejemplos adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N- alquil piperidinas tales como N-metil piperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



- 5 en donde cada W se selecciona entre CH₂, NH, O y S; y cada Y se selecciona entre NH, O, C(=O), SO₂ y S.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterocicloalqueno" significa un "heterocicloalquilo", que comprende al menos un doble enlace. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalqueno se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



- 10 en donde cada W se selecciona entre CH₂, NH, O y S; cada Y se selecciona entre NH, O, C(=O), SO₂ y S; y cada Z se selecciona entre N o CH.

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Oxo" se refiere al radical =O.

- 15 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente con uno o más sustituyentes iguales o diferentes.

"Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical, tal como -SO₃H.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

- 20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustituido con uno o más" se refiere a de uno a cuatro sustituyentes. En una realización, se refiere a de uno a tres sustituyentes. En otras realizaciones, se refiere a uno o dos sustituyentes. En una realización adicional más, se refiere a un sustituyente.

"Tioalcoxi" se refiere al grupo -SR²⁶ donde R²⁶ es alquilo con el número especificado de átomos de carbono. Son grupos tioalcoxi particulares, tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, isotiopropoxi, n-tiobutoxi, terc-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi y 1,2-dimetiltiobutoxi. Son grupos tioalcoxi más particulares, tioalcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

- 25 Alguien que tenga una habilidad normal en la técnica de síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable químicamente factible, tanto si es aromático como no aromático, está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre y cuando el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

- 30 "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno Federal o

estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

- 5 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. En particular, tales son no tóxicas, pueden ser sales de adición de ácidos y sales de adición de bases inorgánicas u orgánicas. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, 10 ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mendélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, 15 ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor está reemplazado por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen adicionalmente, a modo 20 únicamente de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ilustran mediante sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, cationes de tetraalquilamonio y similares.
- 25 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto de la invención.

- "Profármacos" se refiere a compuestos, incluyendo derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se vuelven mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina y 30 similares, ésteres de N-alquil morfina y similares.

- "Solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse por ejemplo en forma cristalino y pueden solvatare o hidratarse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente 35 aceptables, tales como hidratos e incluyen adicionalmente tanto solvatos estequiométricos como no estequiométricos. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

- 40 "Sujeto" incluye humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan intercambiabilmente en el presente documento.

"Cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto a tratarse.

- 45 "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, provocar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede exponerse a un agente que provoca la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad).

- 50 El término "profilaxis" se relaciona con "prevención", y se refiere a una medida o procedimiento el fin del cual es prevenir, más que tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes en hospital en riesgo de trombosis debido a, por ejemplo, la inmovilización; y la administración de un agente anti-malario tal como clorocina, antes de visitar una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer malaria es alto.

- 55 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir detener la enfermedad o reducir la manifestación, el grado o la gravedad de al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. Todavía en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien físicamente (p. ej. estabilización de un síntoma discernible),

fisiológicamente (p. ej. estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una realización adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a ralentizar el avance de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento la frase "enfermedades fibróticas" se refiere a enfermedades caracterizadas por cicatrización excesiva debido a la producción, la deposición y la contracción excesivas de la matriz extracelular, y que se asocia a la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o reclutamiento aumentado de fibroblastos e incluyen pero no se limitan a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, el riñón, el hígado, las articulaciones, el pulmón, el tejido pleural, el tejido peritoneal, la piel, la córnea, la retina, el músculo esquelético y el tracto digestivo. En particular, la frase "enfermedades fibróticas" se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF); fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares del parénquima difuso de diferentes etiologías incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis inducida ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía hipersensible), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de las células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); escleroderma; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmental focal; nefropatía de IgA; hipertensión; Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática tóxica/inducida por fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión del ducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrización de la córnea; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; escleroderma cutánea; esclerosis sistémica, lesión/fibrosis de la médula espinal; restenosis vascular; aterosclerosis; arterioesclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie o linfocítica crónica. Más particularmente, la frase "enfermedad fibrótica" se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

Como se usa en el presente documento la frase "enfermedad o enfermedades proliferativas" se refiere a afecciones tales como cáncer (p. ej. leiomioma uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos (p. ej. policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis), leucemia (p. ej. leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y crónica), mieloma múltiple, psoriasis, restenosis, escleroderma o fibrosis. En particular la frase se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

Como se usa en la presente memoria, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en los órganos corporales, por ejemplo pero sin limitación, la mama, la próstata, el pulmón, el riñón, el páncreas, el estómago o el intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en el tejido adyacente y expandirse (metastatizar) a órganos distantes, por ejemplo el hueso, el hígado, el pulmón o el cerebro. Como se usa en el presente documento el término cáncer incluye tanto tipos celulares de tumor metastásico (tales como pero no limitados a, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y mastocitoma) como tipos de carcinoma tisular (tales como pero no limitados a, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer pulmonar de células microcíticas y cáncer pulmonar de células no microcíticas, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de hígado primario, cáncer de ovarios, cáncer de próstata y leiomioma uterino). En particular, el término "cáncer" se refiere a leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de células T cutáneas, tumores embrionales, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, familia de tumores del sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor de estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (de hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer renal, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer laríngeo, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer hepático, cáncer pulmonar de células no microcíticas, cáncer pulmonar de células microcíticas, linfoma de Burkitt, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer pulmonar de células no microcíticas, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno del hueso, cáncer de ovarios, cáncer del epitelio ovárico, tumor de las células germinales ováricas, tumor potencial maligno bajo ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, cáncer paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma, Kaposi, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer pulmonar de células microcíticas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, carcinoma de

células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms.

- 5 Como se usa en el presente documento el término "leucemia" se refiere a enfermedades neoplásicas de la sangre y los órganos que forman la sangre. Tales enfermedades pueden provocar disfunción de la médula ósea y del sistema inmune, lo que hace al hospedador altamente susceptible a infección y sangrado. En particular el término leucemia se refiere a leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia linfoblástica crónica (CLL).
- 10 Como se usa en el presente documento la frase "enfermedades inflamatorias" se refiere al grupo de afecciones que incluye, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad alérgica de las vías aéreas (p. ej. asma, rinitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerante), estados de enfermedad dirigidos por endotoxinas (p. ej. complicaciones después de cirugía de derivación o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen p. ej. a fallo cardíaco crónico) y enfermedades relacionadas que implican al cartílago, tales como aquellas de las articulaciones. Particularmente la frase se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías aéreas (p. ej. asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis ulcerante). Más particularmente la frase se refiere a artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 15
- 20 Como se usa en el presente documento la frase "enfermedad o enfermedades autoinmunes" se refiere al grupo de enfermedades que incluye enfermedad obstructiva de las vías aéreas, incluyendo afecciones tales como EPOC, asma (p. ej. asma intrínseca, asma extrínseca, asma al polvo, asma infantil) particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hiperreactividad de las vías aéreas), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, nefritis por lupus, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojos secos, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas a la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), dermatitis de contacto y dermatitis eccematosa adicional, enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis ulcerante), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Particularmente la frase se refiere a EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.
- 25
- 30 Como se usa en el presente documento, la frase "enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como la nariz, la garganta, la laringe, la trompa de Eustaquio, la tráquea, los bronquios, los pulmones, los músculos relacionados (p. ej. el diafragma y los intercostales) y los nervios. En particular, los ejemplos de enfermedades respiratorias incluyen asma, síndrome de distrés respiratorio adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición infantil, asma de aparición adulta, asma variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas, fibrosis quística e hipoxia.
- 35
- 40 Como se usa en la presente memoria el término "alergia" se refiere al grupo de afecciones caracterizado por un trastorno de hipersensibilidad del sistema inmune incluyendo, enfermedad alérgica de las vías aéreas (p. ej. asma, rinitis), sinusitis, eccema y urticaria, así como alergias alimenticias o alergias al veneno de insectos.
- Como se usa en el presente documento el término "asma" como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo del gas pulmonar asociado a la constricción de las vías aéreas de cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma puede usarse con uno o más adjetivos para indicar la causa.
- 45
- Como se usa en el presente documento la frase "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos o ambos. En particular, enfermedad cardiovascular incluye arritmia (atrial o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; perturbaciones en el ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperusión después de la isquemia del cerebro, el corazón, el riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, fallo del corazón, presión sanguínea anormal, vasoconstricción (incluyendo aquella asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido.
- 50
- 55 Como se usa en la presente memoria la frase "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a trastornos que se asocian a la atrofia de las estructuras centrales o periféricas afectadas del sistema nervioso. En particular, la frase "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades degenerativas de los nervios, encefalitis, epilepsia, trastornos genéticos cerebrales, malformaciones de cabeza y cerebro, hidroencefalo, ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis

lateral amiotrófica (ELA o Enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedades priónicas.

Como se usa en el presente documento la frase "trastorno dermatológico" se refiere a un trastorno de la piel. En particular, los trastornos dermatológicos incluyen trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampulosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, purito, urticaria, rosácea, escleroderma, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, Enfermedad de Kawasaki, rosácea, Síndrome de Sjogren-Larsson o urticaria.

Como se usa en el presente documento la frase "enfermedad asociada a la angiogénesis anormal" se refiere a enfermedades provocadas por la desregulación de los procesos que median la angiogénesis. En particular, la enfermedad asociada a la angiogénesis anormal se refiere a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética.

"Compuesto o compuestos de la invención" y expresiones equivalentes, se entienden que abarcan compuestos de Fórmula o Fórmulas según se describen en la presente memoria, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, p. ej. hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables donde el contexto así lo permita. De forma similar, la referencia a los intermedios, sean o no reivindicados en sí mismos, se entiende que abarca sus sales y solvatos, donde el contexto así lo permita.

Cuando se hace referencia a intervalos en la presente memoria, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C₁₋₈, la mención de un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácido como de derivado de ácido, pero en la forma sensible a ácido ofrece habitualmente ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejido o liberación retrasada en el organismo de mamíferos (Bundgard, H, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos para los practicantes de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos, o anhídridos mixtos. Son profármacos particularmente útiles ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble, tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Tales profármacos particulares son el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y (aril C₆₋₁₀)-(alquil C₁₋₄) ésteres de los compuestos de la invención.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como por ejemplo, deuterio (²H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N) similares, se entenderá que, en un compuesto donde se hace tal sustitución isotópica, los siguientes átomos, donde estén presentes, pueden variar, por lo que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, cualquier carbono puede ser ¹³C o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N y que la presencia y situación de tales átomos pueden determinarse dentro de la habilidad de la técnica. De forma análoga, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, en el que los compuestos resultantes puedan usarse para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. Además, pueden prepararse compuestos que estén sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, y serían útiles en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, radioactivas o no, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la invención.

También debe entenderse que compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero se diferencian en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o mediante la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir tanto como un enantiómero individual como en forma de una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se llama "mezcla racémica".

"Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en

equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas de aci- y nitro- de fenilnitrometano, que se forman del mismo modo por tratamiento con ácido o base.

5 Las formas tautoméricas pueden ser pertinentes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por tanto producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

10 A menos que se indique lo contrario, la descripción o nombrado de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir enantiómeros individuales y mezclas, racémicas o de cualquier otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

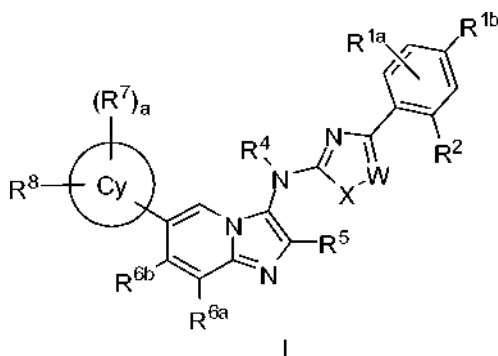
Se apreciará que compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

La invención

15 La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos y su habilidad para actuar como inhibidores de autotaxina y en que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala.

20 La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y compuestos para su uso en métodos de tratamiento para enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala administrando los compuestos de la invención.

25 Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



en donde

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

30 R^{1b} es:

- halo,
- alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente), o
- alcoxi C_{1-4} (alcoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente);

35

X es $-S-$, $-O-$, $-N=CH-$, $-CH=N-$ o $-CH=CH-$;

W es N o CR^3

cuando W es N, R^2 es:

- H,

- -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
- 5
- $-C(=O)CH_3$,
 - $-C(=O)CF_3$,
 - $-C(=O)OCH_3$,
 - $-C(=O)NH_2$ o
 - $-NHC(=O)CH_3$ o
- 10 cuando W es CR^3 , uno de R^2 o R^3 es:
- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
- 15
- $-C(=O)CH_3$,
 - $-C(=O)CF_3$,
 - $-C(=O)OCH_3$,
 - $-C(=O)NH_2$ o
- 20
- $-NHC(=O)CH_3$,
- y el otro es H o alquilo C_{1-4} ;
- R^4 es alquilo C_{1-4} ;
- R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más CN seleccionados independientemente, OH, halo o $-C(=O)NH_2$;
- 25 uno de R^{6a} o R^{6b} se selecciona entre H, $-CH_3$ y halo, y el otro es H;
- Cy es:
- cicloalquilo C_{4-10} ,
 - heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, o
- 30
- heterocicloalqueno de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;
- cada R^7 se selecciona independientemente entre:
- OH,
 - oxo,
- 35
- halo y
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o ALCOXI C_{1-4} seleccionados independientemente);
- el subíndice a es 0, 1 o 2;
- R^8 es $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

en donde

- L_1 está ausente o es $-O-$, $-C(=O)-$, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$ o $-SO_2-$;
- W_1 es alquileo C_{1-4} ;
- el subíndice m es 0 o 1;
- 5 - L_2 está ausente o es $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)NR^a-$, $-NR^b-$, $-C(=O)NR^c-$, $-NR^dC(=O)-$, $-NR^iC(=O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^e-$ o $-NR^fSO_2-$;
- G_1 es
 - o H ,
 - o $-CN$,
 - 10 o alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más $-CN$, OH , halo o fenilo seleccionados independientemente),
 - o cicloalquilo C_{3-7} (cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con $-NH_2$),
 - o heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O , N y S (heterocicloalqueno que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente),
 - 15 o heterocicloalquilo mono, bi o espirobicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O , N y S (heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente) o
 - o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O , N y S (heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} seleccionados independientemente),
 - 20 o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O , N y S (heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} seleccionados independientemente),

cada R^9 es oxo o R^{10} ;

cada R^{10} es:

- $-OH$,
- 25 - halo,
- $-CN$,
- alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH , halo o fenilo seleccionados independientemente),
- alcoxi C_{1-4} ,
- 30 - cicloalquilo C_{3-7} ,
- fenilo,
- $-SO_2CH_3$,
- $-C(=O)alcoxi C_{1-4}$,
- $-C(=O)alquilo C_{1-4}$, o
- 35 - $-NR^9C(=O)alquilo C_{1-4}$; y

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i y R^j se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1a} es H .

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1a} es halo. En una realización particular, R^{1a} es F , Cl o Br . En una realización más particular, R^{1a} es F o Cl . En la realización más particular, R^{1a} es F .

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{1a} es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^{1a}

es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1b} es halo. En una realización particular, R^{1b} es F, Cl o Br. En una realización más particular, R^{1b} es F o Cl. En la realización más particular, R^{1b} es F.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{1b} es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En una realización más particular, R^{1b} es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

- 10 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{1b} es $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. En una realización más particular, R^{1b} es $-\text{CF}_3$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1b} es alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^{1b} es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$. En una realización más particular, R^{1b} es $-\text{OCH}_3$ u $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. En la realización más particular, R^{1b} es $-\text{OCH}_3$.

- 15 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^{1b} es alcoxi C_{1-4} sustituido con uno o halo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{1b} es $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ u $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$. En la realización más particular, R^{1b} es $-\text{OCF}_3$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde X es $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$. En una realización particular, X es $-\text{S}-$ u $-\text{O}-$. En otra realización particular, X es $-\text{N}=\text{CH}-$.

- 20 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es N y R^2 es como se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$. En una realización más particular, R^2 es $-\text{CN}$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es N y R^2 es como se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es halo. En una realización más particular, R^2 es F, Cl o Br. En la realización más particular, R^2 es F o Cl.

- 25 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es N y R^2 es como se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es alquilo C_{1-4} . En otra realización particular, R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más OH y CN seleccionados independientemente. En otra realización particular más, R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con un OH o CN. En una realización más particular, R^2 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CN}$. En la realización más particular, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CN}$.

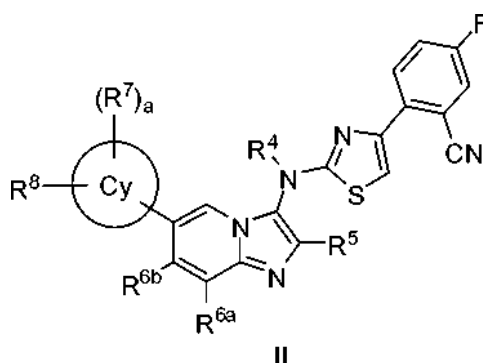
- 30 En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es CR^3 y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, y R^3 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización particular, R^2 es H o alquilo C_{1-4} y R^3 es H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$. En una realización más particular, R^2 es H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización más particular, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es H, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$. En la realización más particular, R^2 es $-\text{CN}$ y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra de las realizaciones más particulares, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es $-\text{CN}$.

- 40 En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es CR^3 y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es halo y R^3 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización particular, R^2 es H o alquilo C_{1-4} y R^3 es halo. En una realización más particular, R^2 es F, Cl o Br, y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización más particular, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es F, Cl o Br. En la realización más particular, R^2 es F o Cl, y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra de las realizaciones más particulares, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es F o Cl.

- 45 En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es CR^3 y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es alquilo C_{1-4} y R^3 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización particular, R^2 es H o alquilo C_{1-4} y R^3 es alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, R^2 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización más particular, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

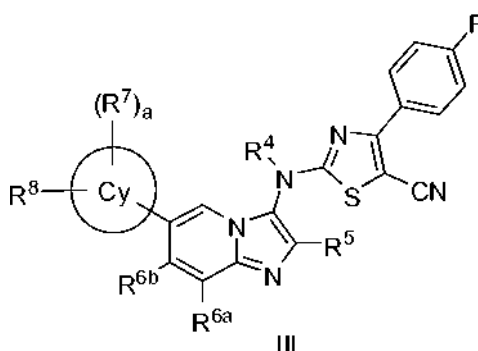
- 50 En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde W es CR^3 y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. En una realización particular, R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con OH o CN, y R^3 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización particular, R^2 es H o alquilo C_{1-4} y R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con OH o CN. En una realización más particular, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CN}$, y R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización más particular, R^2 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y R^3 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CN}$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula II:



en donde el subíndice a, Cy, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ y R⁸ son como se han descrito anteriormente.

En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula III:



5 en donde el subíndice a, Cy, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ y R⁸ son como se han descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R⁴ es -CH₃ o -CH₂-CH₃. En una realización más particular, R⁴ es -CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄. En una realización particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂-CH₃ o -CH₂-CH₂-CH₃. En una realización más particular, R⁵ es -CH₃ o -CH₂-CH₃. En la realización más particular, R⁵ es -CH₂-CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más CN, OH, halo y -C(=O)NH₂ seleccionados independientemente. En una realización particular, R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un CN, OH, halo o -C(=O)NH₂. En una realización más particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con un CN, OH, halo o -C(=O)NH₂. En otra realización más particular, R⁵ es -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ o -CH₂-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con un -CN, OH, F o -C(=O)NH₂. En la realización más particular, R⁵ es -CH₂-CH₂-CN, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CF₃ o -CH₂-CH₂-C(=O)NH₂.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde Cy es cicloalquilo C₃₋₁₀. En una realización particular, Cy es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, Cy es ciclohexilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde Cy es un heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. En una realización particular, Cy es oxetanilo, azetidínico, tetrahydrofuranoilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En una realización más particular, Cy es piperidinilo. En otra realización más particular, Cy es piperazinilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde Cy es heterocicloalqueno de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. En una realización particular, Cy es dihydrofuranoilo, dihydrothiazolilo, dihydrooxazolilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridinilo o dihidrotiopianilo. En una realización más particular, Cy es dihydrooxazolilo.

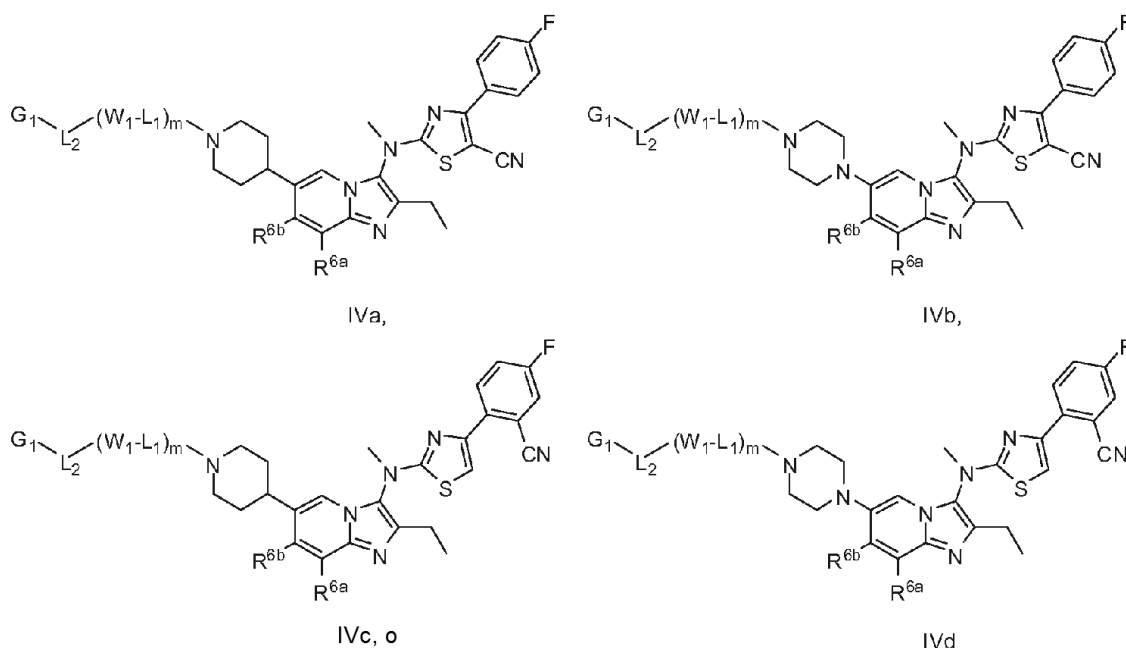
En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde el subíndice a es 1 o 2, y R⁷ es OH, oxo o halo. En una realización particular, R⁷ es OH, oxo, F o Cl.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde el subíndice a es 1 o 2, y R^7 es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^7 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^7 es $-CH_3$.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde el subíndice a es 1 o 2, y R^7 es alquilo C_{1-4} sustituido con OH o alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^7 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con OH o alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, R^7 es $-CH_2-OH$ o $-CH_2-OCH_3$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde el subíndice a es 0.

- 10 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc o IVd:



en donde R^{6a} , R^{6b} , L_1 , W_1 , L_2 , G_1 y el subíndice m son como se han descrito previamente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 1 y L_1 está ausente.

- 15 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 1, L_1 es $-NR^1-$ y R^1 es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^1 es H. En otra realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 1, L_1 es $-NR^hC(=O)-$ y R^h es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^h es H. En otra realización particular, R^h es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 20 En una realización particular, R^h es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 1 y L_1 es $-C(=O)-$ o $-SO_2-$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 1 y W_1 es alquileno C_{1-4} . En una realización particular, W_1 es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-C(CH_3)H-$. En una realización más particular, W_1 es $-CH_2-$ o $-C(CH_3)H-$.

- 25 En una realización más particular, W_1 es $-CH_2-$ o $-C(CH_3)H-$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde el subíndice m es 0.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 está ausente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-O-$.

- 30 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$ o $-SO_2-$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-C(=O)-C(=O)NR^a-$ y R^a es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^a es H. En otra realización particular, R^a es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-NR^b-$ y R^b es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^b es H. En otra realización particular, R^b es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-C(=O)NR^c-$ y R^c es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^c es H. En otra realización particular, R^c es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 10 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-NR^dC(=O)-$ y R^d es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^d es H. En otra realización particular, R^d es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 15 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-NRC(=O)O-$ y R^j es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^j es H. En otra realización particular, R^j es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-SO_2NR^e-$ y R^e es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^e es H. En otra realización particular, R^e es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 20 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde L_2 es $-NR^fSO_2-$ y R^f es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^f es H. En otra realización particular, R^f es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es H o CN.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, G_1 es $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.

- 25 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-CN$, OH, halo o fenilo. En una realización particular, G_1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con $-CN$, OH, halo o fenilo. En una realización más particular, G_1 es $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ o $-CH_2-Ph$.

- 30 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es cicloalquilo C_{3-7} . En una realización particular, G_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con $-NH_2$. En una realización particular, G_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-NH_2$.

- 35 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es un heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. En una realización particular, G_1 es dihidrofurano, dihidrotiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirano o dihidrotiopirano.

- 40 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es un heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente. En otra realización, G_1 es heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente. En una realización particular, G_1 es dihidrofurano, dihidrotiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirano o dihidrotiopirano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente.

- 45 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo mono, bi o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. En una realización particular, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano.

- 50 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo mono, bi o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente. En otra realización, G_1 es heterocicloalquilo mono, bi o espirocíclico de 4-10 miembros

que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente. En una realización particular, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente, y R^9 es como se ha definido anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^9 es oxo.

En otra realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^9 es R^{10} .

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} es alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{10} se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃ y -CH(CH₃)₂. En una realización más particular, R^{10} se selecciona entre -CH₃ y -CH₂-CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más OH, halo, fenilo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno a tres OH, halo y fenilo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{10} es -CH₃, -CH₂-CH₃ y -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres OH, halo y fenilo seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{10} es -CF₃, -CH₂-CH₂-OH y -CH₂-fenilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} es alcoxi C_{1-4} . En una realización particular, R^{10} se selecciona entre -OCH₃, -OCH₂-CH₃ y -OC(CH₃)₃. En una realización particular, R^{10} es -OCH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)alcoxi C_{1-4} y -C(=O)alquilo C_{1-4} . En una realización particular, R^{10} se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃ y -C(=O)OCH(CH₃)₂. En la realización más particular, R^{10} se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃ y -C(=O)CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde R^{10} es -NR⁹C(=O) C_{1-4} alquilo y R^9 es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} es -NR⁹C(=O)CH₃ o -NR⁹C(=O)CH₂CH₃, y R^9 es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, R^{10} es -NR⁹C(=O)CH₃ o -NR⁹C(=O)CH₂CH₃, y R^9 es H, -CH₃ o -CH₂CH₃. En la realización más particular, R^{10} es -NHC(=O)CH₃ o -NHC(=O)CH₂CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente y R^9 es oxo. En una realización particular adicional, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente y R^9 es oxo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, R^{10} se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃ y -CH(CH₃)₂. En la realización más particular, R^{10} se selecciona entre -CH₃ y -CH₂-CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, G_1 es oxetanilo, azetidino,

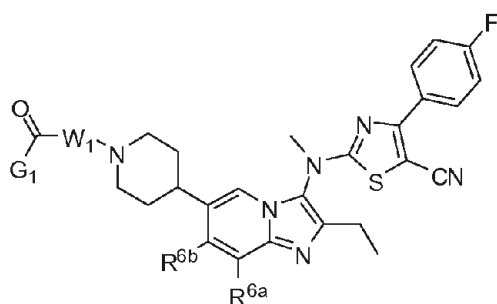
tetrahidrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más OH, halo o fenilo seleccionados independientemente. En una realización más, R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno a tres OH, halo o fenilo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{10} es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres OH, halo o fenilo seleccionados independientemente. En la realización más particular, R^{10} es $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$ o $-CH_2$ -fenilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} es alcoxi C_{1-4} . En una realización más particular, R^{10} se selecciona entre $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ y $-OC(CH_3)_3$. En la realización más particular, R^{10} es $-OCH_3$.

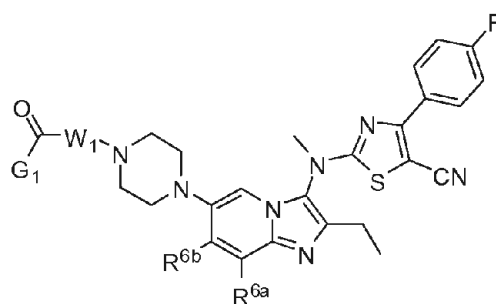
En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} se selecciona entre $-SO_2CH_3$, $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} y $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} . En una realización más particular, R^{10} se selecciona entre $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$ y $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. En la realización más particular, R^{10} se selecciona entre $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ y $-C(=O)CH_3$.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-IVd, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización más, G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente, R^9 es R^{10} , y R^{10} es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} es $-NR^9C(=O)$ alquilo C_{1-4} y R^9 es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R^{10} es $-NR^9C(=O)CH_3$ o $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$, y R^9 es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, R^{10} es $-NR^9C(=O)CH_3$ o $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$, y R^9 es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En la realización más particular, R^{10} es $-NHC(=O)CH_3$ o $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

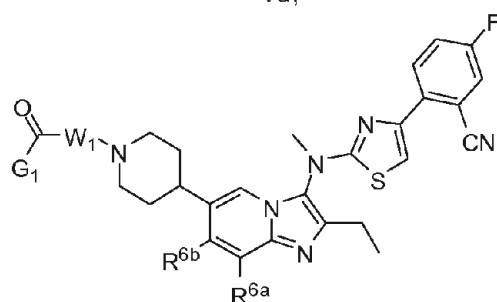
En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va, Vb, Vc o Vd:



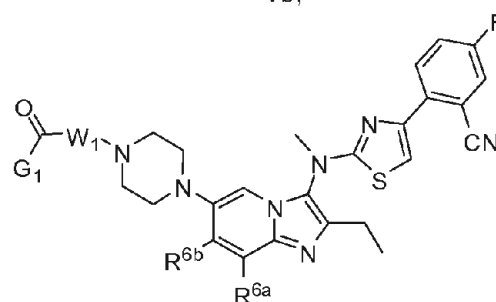
Va,



Vb,



Vc, o



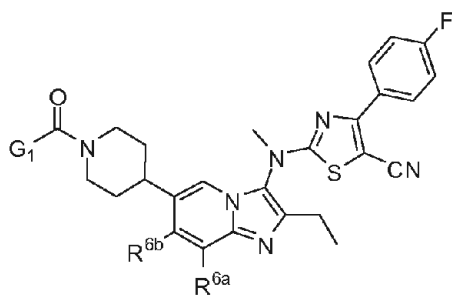
Vd

en donde R^{6a} , R^{6b} , W_1 y G_1 son como se han descrito anteriormente.

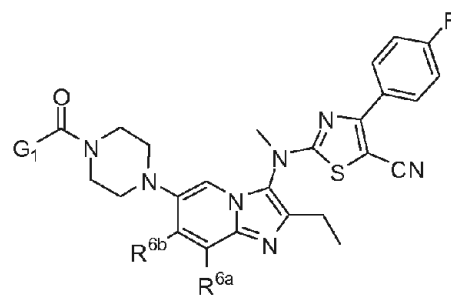
En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-Vd, en donde W_1 es alquileo C_{1-4} . En una realización particular, W_1 es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-C(CH_3)H-$. En una realización más particular, W_1 es $-CH_2-$ o $-C(CH_3)H-$. En la realización más particular, W_1 es $-CH_2-$.

5

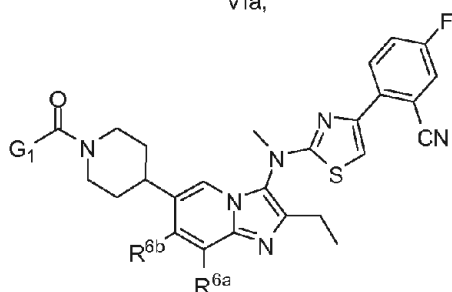
En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula VIa, VIb, VIc o VId:



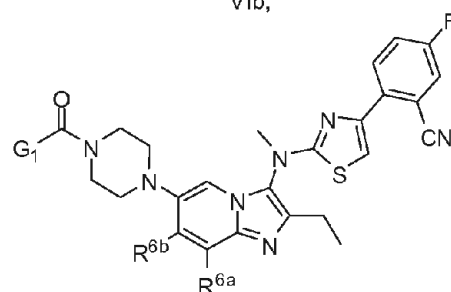
VIa,



VIb,



VIc, o



VId

en donde R^{6a} , R^{6b} y G_1 son como se han descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. En una realización particular, G_1 es oxetanilo, azetidinito, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo,

10

piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En una realización más particular, G₁ es azetidínilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, heterociclo que está sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente. En una realización más, G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, heterociclo que está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente. En una realización particular, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente. En una realización más particular, G₁ es azetidínilo sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente y R⁹ es oxo. En una realización particular adicional, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente y R⁹ es oxo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ se selecciona entre OH, F, Cl y -CN. En una realización más particular, G₁ es azetidínilo sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En la realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₄. En una realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃ y -CH(CH₃)₂. En la realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre -CH₃ y -CH₂-CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más OH, halo, fenilo seleccionados independientemente. En una realización más, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a tres OH, halo y fenilo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R¹⁰ es -CH₃, -CH₂-CH₃ y -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres OH, halo y fenilo seleccionados independientemente. En la realización más particular, R¹⁰ es -CF₃, -CH₂-CH₂-OH y -CH₂-fenilo.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ es alcoxi C₁₋₄. En una realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre -OCH₃, -OCH₂-CH₃ y -OC(CH₃)₃. En la realización más particular, R¹⁰ es -OCH₃.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)alcoxi C₁₋₄ y -

C(=O)alquilo C₁₋₄. En una realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃ y -C(=O)OCH(CH₃)₂. En la realización más particular, R¹⁰ se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃ y -C(=O)CH₃.

5 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va-VId, en donde G₁ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización más, G₁ es oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranoilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente, R⁹ es R¹⁰, y R¹⁰ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ es -NR⁹C(=O)alquilo C₁₋₄ y R⁹ es como se ha descrito previamente. En una realización particular, R¹⁰ es -NR⁹C(=O)CH₃ o -NR⁹C(=O)CH₂CH₃, y R⁹ es como se ha descrito previamente. En una realización más particular, R¹⁰ es -NR⁹C(=O)CH₃ o -NR⁹C(=O)CH₂CH₃, y R⁹ es H, -CH₃ o -CH₂CH₃. En la realización más particular, R¹⁰ es -NHC(=O)CH₃ o -NHC(=O)CH₂CH₃.

15 En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-VId, en donde R^{6a} es H, -CH₃ o halo, y R^{6b} es H. En una realización particular, R^{6a} es H, -CH₃, F o Cl, y R^{6b} es H. En una realización más particular, R^{6a} es H, -CH₃ o F, y R^{6b} es H.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I-VId, en donde R^{6a} es H y R^{6b} es H, -CH₃ o halo. En una realización particular, R^{6a} es H y R^{6b} es H, -CH₃, F o Cl. En una realización más particular, R^{6a} es H y R^{6b} es H, -CH₃ o F.

20 En otra realización, R^{6a} y R^{6b} son ambos H.

En una realización, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se selecciona entre:

2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

25 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

(R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

30 (S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona,

35 (R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidín-1-il)etanona,

(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidín-1-il)etanona,

40 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,

45 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,

2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona,

50 (S)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidín-1-il)etanona,

- (R)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 - hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 - hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- 5 2-[(2-Etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il] -1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona,
- 10 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il] -1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) -etanona,
- 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il] -1-(3 - hidroxi-pirrolidin-1-il) -etanona,
- 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 15 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- (S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 - hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 20 (R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 - hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetil)pirrolidin-3 -il)acetamida,
- 25 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona,
- 1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
- 1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
- 30 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida,
- 35 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetato de etilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo,
- 40 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetonitrilo,
- N-(6-(4-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2- etilimidazo[1,2-a]piridin-3 -il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 45 N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

- ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acético,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de 2-hidroxietilo,
- 5 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona,
- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-3-il)metanona,
- 10 1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona,
- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona,
- 15 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibutan-1-ona,
- 4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona,
- N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 20 N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(4-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 25 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metilo,
- ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acético,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida,
- 30 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo,
- 35 1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(clorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 40 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

- 4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 5 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina,
- 4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 10 acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propilo,
- 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano,
- 15 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ol,
- 20 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
- 25 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 30 N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 35 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-sulfonamida,
- acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propilo,
- 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 3-(4-(2-etil-3-((5-fluoro-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 40 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,

- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina,
5 4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d3-metil)tiazol-2-amina,
4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d3-metil)-(d-tiazol-2)-amina,
2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxilato
de metilo,
10 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-
il)etanona,
N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-
fluorofenil)acetamida,
(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)acetato
15 de etilo,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetato de etilo,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidín-1-
il)etanona,
20 (R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-
hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -
hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-
(hidroximetil)azetidín-1-il)etanona,
25 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-
il)etanona,
(S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-
3-carbonitrilo,
30 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-
(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona,
4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-
ona,
35 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-
metilacetamida,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metoxi-N-
metilacetamida,
N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-
metilacetamida,
40 5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-
ona,
2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(3-
hidroxipropil)acetamida,
45 1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-
il)piperidin-1-il)etanona,

- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona,
- 5 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)etanona,
- 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 10 3-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
- 2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 15 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoroacetidin-1-il)etanona,
- 1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetidin-1-il)etanona,
- 20 5-bromo-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida,
- 25 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)acetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 30 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- (R) -2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 35 (S) -2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-(hidroximetil)acetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 40 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)acetidin-1-il)etanona,
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol,
- 45 (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-5-il)metanol,
- (2-((6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-

- fluorofenil)tiazol-5-ilo),
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)metanol,
- 5 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
- 10 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 1 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 15 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 20 1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
- 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
- 2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 25 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 30 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(2-((6-(4-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 35 2-(2-((6-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 40 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 45 2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,

- 2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 5 3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanonitrilo,
- 3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida,
- N-(6-(3-aminoacetidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 10 2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetidin-3-ilamino)-1-(3-hidroxiacetidin-1-il)etanona,
- N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetidin-3-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,
- 15 N-(2-etil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina,
- 1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2-ona,
- 2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo,
- 20 4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrilo,
- 25 2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina,
- 3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina,
- 30 2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- N-(6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 35 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
- N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,
- 40 5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona,
- (R) -5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- (S) -5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- 45 4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-

ona,

N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propano-1,2-diona,

5 5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,

(1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,

10 (S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida,

1-bencil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,

3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazolidin-2-ona,

15 1,1-dióxido de 2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-[1,2]tiazinano,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

20 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-4-ol,

2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il) etanol,

1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina,

25 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo,

1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,

N-(2-etil-6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

N-(6-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

30 N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

35 (2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol,

2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,

2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol,

40 4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,

N-(6-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,

ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,
 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etilo,
 [6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina,
 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de
 5 terc-butilo,
 4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
 N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
 N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-
 metiltiazol-2-amina,
 10 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
 N-(6-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
 N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
 N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
 ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico,
 15 (2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol, y
 4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina.

En una realización, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I es 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo.

En otra realización, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I no es 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo.

En una realización un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones en la presente memoria descrito está presente en forma de la base libre.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones en la presente memoria descrito es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones en la presente memoria descrito es un solvato del compuesto.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones en la presente memoria descrito es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

Aunque se han listado anteriormente por separado grupos específicos para cada realización, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada realización en la Fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas en la presente memoria, se selecciona entre uno o más de miembros particulares o grupos designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

Aunque se han listado anteriormente por separado grupos específicos para cada realización, un compuesto de la invención puede ser uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan entre una o más realizaciones de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas listadas anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las realizaciones desveladas dentro de su alcance.

Como alternativa, la exclusión de una o más variables específicas de un grupo una realización, o combinaciones de los mismos también se contempla por la presente invención.

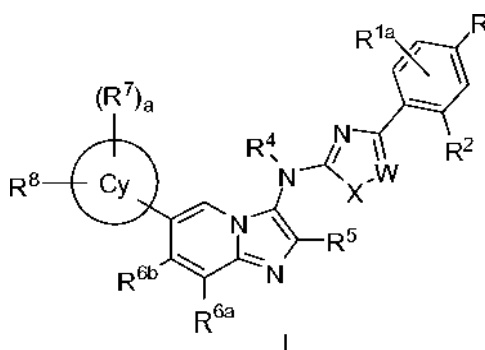
En ciertos aspectos, la presente invención desvela profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles metabólicamente y se vuelven mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de

éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta divulgación tienen actividad en sus formas de ácido y de derivado de ácido, pero la forma sensible a ácido ofrece habitualmente ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejido o liberación retrasada en el organismo de mamíferos (Bundgard, H, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos para los practicantes de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos, o anhídridos mixtos. Son profármacos preferidos ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta divulgación. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble, tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Son particularmente útiles el alquilo C₁ a C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo, arilo C₇-C₁₂ sustituido y ésteres de arilalquilo C₇-C₁₂ de los compuestos de la invención.

Cláusulas

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde

R^{1a} es H, halo o alquilo C₁₋₄;

R^{1b} es:

- halo,
- alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente), o
- alcoxi C₁₋₄ (alcoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente);

X es -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- o -CH=CH-;

W es N o CR³

cuando W es N, R² es:

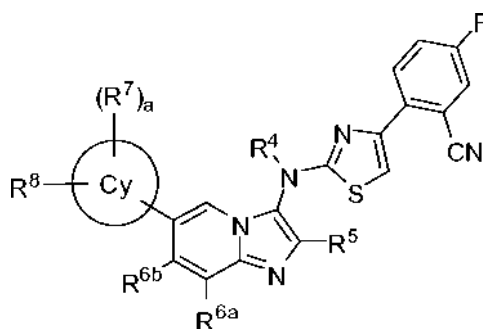
- H,
- -CN,
- halo,
- alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
- -C(=O)CH₃,
- -C(=O)CF₃,
- -C(=O)OCH₃,
- -C(=O)NH₂,
- -NHC(=O)CH₃ o

cuando W es CR³, uno de R² o R³ es:

- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
 - -C(=O)CH₃,
 - -C(=O)CF₃,
 - -C(=O)OCH₃,
 - -C(=O)NH₂,
 - -NHC(=O)CH₃,
- y el otro es H o alquilo C₁₋₄;
- R⁴ es alquilo C₁₋₄;
- R⁵ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más CN seleccionados independientemente, OH, halo o -C(=O)NH₂;
- uno de R^{6a} o R^{6b} se selecciona entre H, -CH₃ y halo, y el otro es H;
- Cy es:
- cicloalquilo C₄₋₁₀,
 - heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, o
 - heterocicloalqueno de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;
- cada R⁷ se selecciona independientemente entre:
- OH,
 - oxo,
 - halo y
 - alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o ALCOXI C₁₋₄ seleccionados independientemente);
- el subíndice a es 0, 1 o 2;
- R⁸ es -(L₁-W₁)_m-L₂-G₁,
- en donde
- L₁ está ausente o es -O-, -C(=O)-, -NRⁱ, -NR^hC(=O)- o -SO₂-;
 - W₁ es alquileo C₁₋₄;
 - el subíndice m es 0 o 1;
 - L₂ está ausente o es -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, -NR^b-, -C(=O)NR^c-, -NR^dC(=O)-, -NR^jC(=O)O-, -SO₂-, -SO₂NR^e- o -NR^fSO₂-;
 - G₁ es
 - o H,
 - o -CN,
 - o alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más -CN, OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),

- cicloalquilo C₃₋₇ (cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con -NH₂),
- heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalqueno que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente),
- 5 ○ heterocicloalquilo mono, bi o espirobicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente) o
- heteroarilo de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ seleccionados independientemente),
- 10 cada R⁹ es oxo o R¹⁰,
- cada R¹⁰ es:
 - -OH,
 - halo,
 - 15 - -CN,
 - alquilo C₁₋₄ (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),
 - ALCOXI C₁₋₄,
 - cicloalquilo C₃₋₇, fenilo,
 - 20 - -SO₂CH₃,
 - -C(=O)alcoxi C₁₋₄,
 - -C(=O)ALQUILO C₁₋₄, o
 - -NR⁹C(=O)alquilo C₁₋₄; y
- cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^j se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo.
- 2) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^{1a} es F, Cl, -CH₃ o -C₂H₅.
- 3) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^{1a} es H.
- 30 4) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R^{1b} es F, Cl, -CH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OCH₃ u -OCF₃.
- 5) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R^{1b} es F.
- 35 6) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde X es -S- u -O-.
- 7) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde X es -S-.
- 8) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-5,
- 40 en donde W es N.
- 9) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde W es CR³.
- 10) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 9, donde R³ es H, CN, F o Cl.

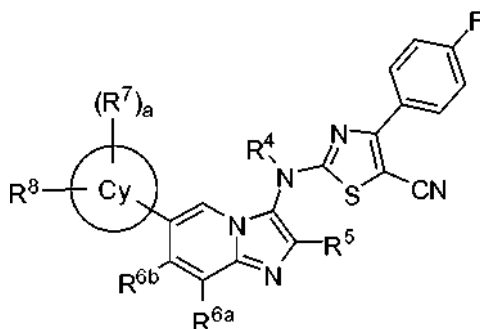
11) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula II:



II

en donde Cy, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸ y el subíndice a están de acuerdo con la cláusula 1.

5 12) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula III:



III

en donde Cy, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸ y el subíndice a están de acuerdo con la cláusula 1.

10 13) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde R⁴ es -CH₃ o -C₂H₅.

14) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde R⁴ es -CH₃.

15) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-14, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄.

15 16) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-14, en donde R⁵ es -CH₃ o -C₂H₅.

17) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-14, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un CN, OH, halo o -C(=O)NH₂.

20 18) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 17, en donde R⁵ es -CH₃, -C₂H₅ o -C₃H₇ sustituido con un CN, OH, halo o -C(=O)NH₂.

19) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 17, en donde R⁵ es -CH₂-CH₂-CN, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CF₃ o -CH₂-CH₂-C(=O)NH₂.

20) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-19, en donde Cy es cicloalquilo C₄₋₁₀.

25 21) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 20, en donde Cy es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

22) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-19, en donde Cy es un heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos

seleccionados independientemente entre O, N y S.

23) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 22, en donde Cy es oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranoilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

5 24) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-19, en donde Cy es heterocicloalqueno de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

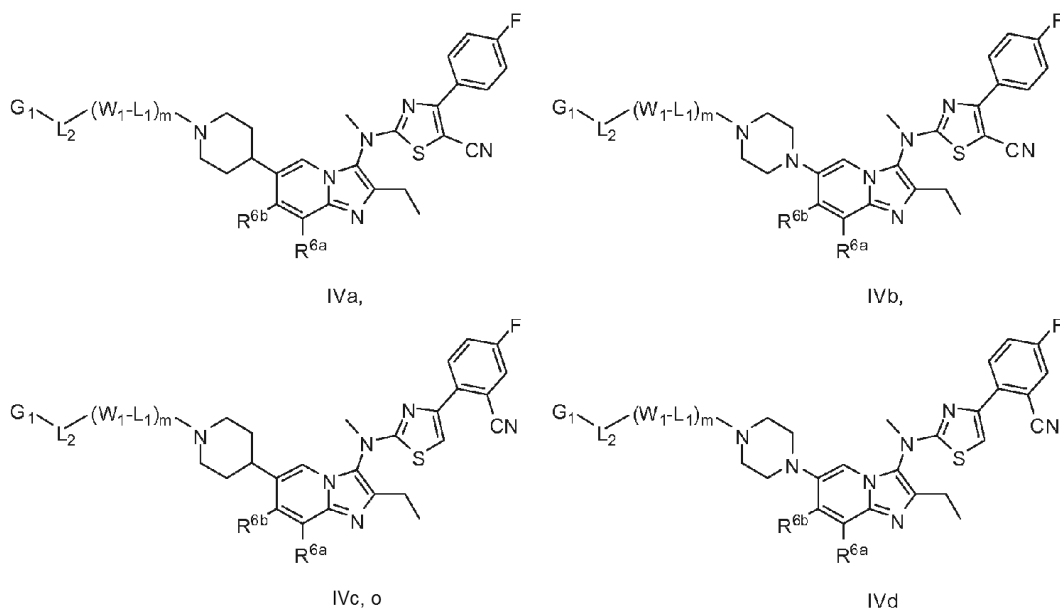
25) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 24, en donde Cy es dihidrofuranoilo, dihidrotiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridinilo o dihidrotiopiranilo.

10 26) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-25, en donde el subíndice a es 1 o 2, y R^7 es OH, oxo, F, Cl o $-CH_3$.

27) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-25, en donde el subíndice a es 0.

15 28) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-27, en donde R^b es $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$.

29) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, II o III, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc o IVd:



en donde R^{6a} , R^{6b} , L_1 , W_1 , L_2 , G_1 y el subíndice m están de acuerdo con la cláusula 1.

20 30) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28 o 29, en donde el subíndice m es 1, L_1 está ausente.

31) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28 o 29, en donde el subíndice m es 1, L_1 es $-C(=O)-$ o $-SO_2-$.

25 32) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-31, en donde el subíndice m es 1 y W_1 es alqueno C_{1-4} .

33) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 32, en donde el subíndice m es 1, L_1 es como se ha definido anteriormente y W_1 es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-C(CH_3)H-$.

30 34) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28 o 29, en donde el subíndice m es 0.

35) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 está ausente.

- 36) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-O-$.
- 37) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-C(=O)-$.
- 5 38) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-C(=O)O-$ u $-OC(=O)-$.
- 39) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-C(=O)-C(=O)NR^a-$.
- 10 40) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 39, en donde R^a es H.
- 41) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-NR^b-$.
- 15 42) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 41, en donde R^b es H.
- 43) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-C(=O)NR^c-$.
- 20 44) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 41, en donde R^c es H, $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.
- 45) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-NR^dC(=O)-$.
- 46) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 45, en donde R^d es H, $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.
- 25 47) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-SO_2-$.
- 48) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-SO_2NR^e-$.
- 30 49) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 48, en donde R^e es H, $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.
- 50) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-34, en donde L_2 es $-NR^fSO_2-$.
- 51) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 50, en donde R^f es H, $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.
- 35 52) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es H o CN.
- 53) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es alquilo C_{1-4} .
- 40 54) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 53, en donde G_1 es $-CH_3$ o $-CH_2-CH_3$.
- 55) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-CN$, OH , halo o fenilo.
- 56) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 55, en donde G_1 es $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ o $-CH_2-Ph$.
- 45 57) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es cicloalquilo C_{3-7} .

- 58) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 57, en donde G_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo o ciclohexilo.
- 59) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con $-NH_2$.
- 5 60) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 59, en donde G_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-NH_2$.
- 61) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es heterocicloalqueno de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.
- 10 62) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 61, en donde G_1 es dihidrofurano, dihidrotiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirano o dihidropirano.
- 63) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es heterocicloalquilo mono, bi o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.
- 15 64) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 63, en donde G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano.
- 65) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es heterocicloalquilo mono, bi o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente.
- 20 66) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65, en donde G_1 es oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos R^9 seleccionados independientemente.
- 25 67) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde R^9 es oxo.
- 68) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre OH, F, Cl y $-CN$.
- 30 69) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2$ -fenilo,
- 70) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ y $-OC(CH_3)_3$.
- 35 71) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ y $-C(=O)CH_3$.
- 72) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 65 o 66, en donde cada R^9 es R^{10} y R^{10} es $-NR^9C(=O)CH_3$ o $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$.
- 73) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 72, en donde cada R^9 es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.
- 40 74) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.
- 75) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 74, en donde G_1 es furano, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo o pirimidilo.
- 45 76) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 28-51, en donde G_1 es heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos R^{10} seleccionados independientemente.
- 77) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 76, en donde G_1 es furano, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo
- 50

o pirimidilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente.

78) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 77, en donde R^{10} se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.

79) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 77, en donde R¹⁰ se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃, -CF₃, -CH₂-CH₂-OH y -CH₂-fenilo.

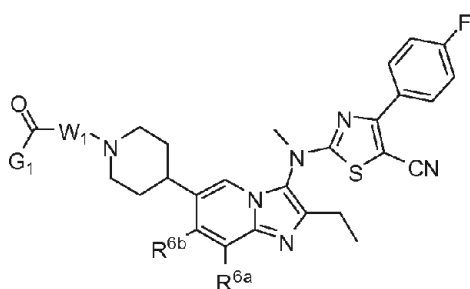
80) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 77, en donde R^{10} se selecciona entre $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ y $-OC(CH_3)_3$.

81) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 77, en donde R¹⁰ se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃ y -C(=O)CH₃.

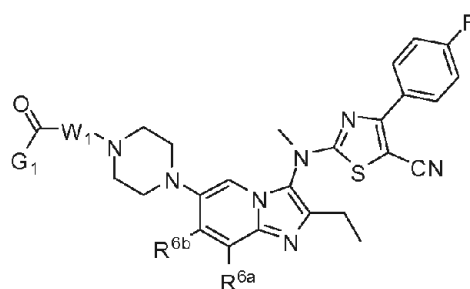
10 82) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 77, en donde cada R^{10} es $-NR^9C(=O)CH_3$ o $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$.

83) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 82, en donde cada R^g es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

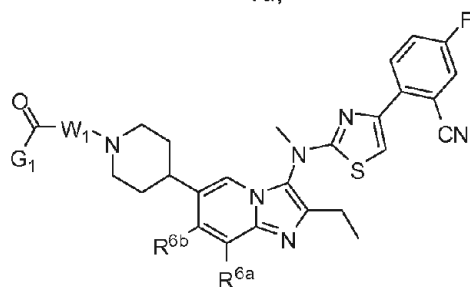
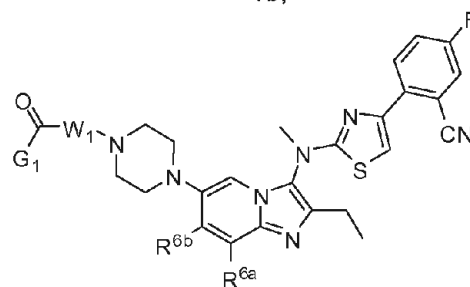
84) Un compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula Va,
15 Vb, Vc o Vd:



Va.



vb.

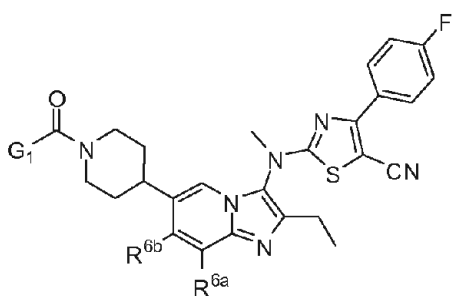
 $V_{C,0}$  V_d

en donde R^{6a} , R^{6b} , W_1 y G_1 están de acuerdo con la cláusula 1.

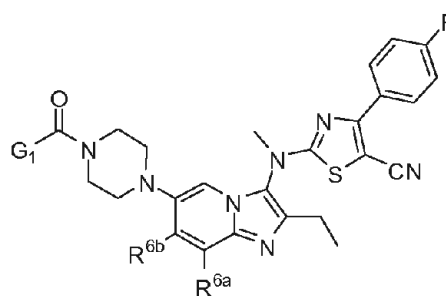
85) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 84, en donde W_1 es alquileno C_{1-4} .

20 86) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 85, en donde W_1 es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-C(CH_3)H-$.

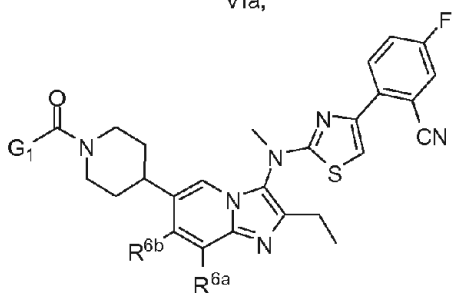
87) Un compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula VIa, VIb, VIc o VI d:



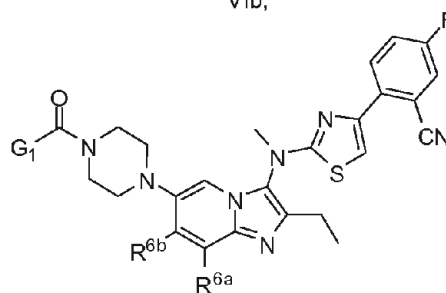
VIa,



VIb,



VIc, o



VId

en donde R^{6a} , R^{6b} y G_1 están de acuerdo con la cláusula 1.

- 88) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 84-87, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.
- 89) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 88, en donde G_1 es oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.
- 90) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 84-87, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, heterocicloalquilo que está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente.
- 91) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90, en donde G_1 es oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranoilo, pirolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados independientemente.
- 92) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es oxo.
- 93) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.
- 94) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃, -CF₃, -CH₂-CH₂-OH y -CH₂-fenilo.
- 95) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre -OCH₃, -OCH₂-CH₃ y -OC(CH₃)₃.
- 96) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} se selecciona entre -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃ y -C(=O)CH₃.
- 97) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde R^9 es R^{10} y R^{10} es -NR⁹C(=O)CH₃ o -NR⁹C(=O)CH₂CH₃.
- 98) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 90 o 91, en donde cada R^9 es H, -CH₃ o -CH₂CH₃.
- 99) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-

98, en donde R^{6a} es H, $-CH_3$ o F, y R^{6b} es H.

100) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-98, en donde R^{6a} es CH_3 y R^{6b} es H.

5 101) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-98, en donde R^{6a} es H y R^{6b} es H, $-CH_3$ o F.

102) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las cláusulas 1-98, en donde R^{6a} y R^{6b} son H.

103) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la Tabla III.

10 104) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo.

105) Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-104.

15 106) Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 105, que comprende un agente terapéutico adicional.

107) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-104, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 105 o 106, para su uso en medicina.

20 108) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-104, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 105 o 106, para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala.

25 109) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-104, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 105 o 106, para uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

110) El uso de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 108 o 109, en el que dicho compuesto o composición farmacéutica se administra junto con un agente terapéutico adicional.

30 111)

112)

113)

35 114) La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 106 o el uso de acuerdo con la cláusula 110, en donde el agente terapéutico adicional es para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a angiogénesis anómala.

115) La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 106 o el uso de acuerdo con la cláusula 110, en donde el agente terapéutico adicional es para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

40 Composiciones farmacéuticas

45 Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I. En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención administrada en realidad se determinará típicamente por un facultativo, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo el trastorno que se trate, la elección de la ruta de administración, el compuesto real de la invención administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por una diversidad de rutas, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la ruta

de administración, un compuesto de la invención se formula preferiblemente en forma de composiciones tanto inyectables como orales o como pomadas, como lociones o como parches todos para administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas a granes o suspensiones, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones están presentes en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o transportador farmacéuticamente adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas premedidas y precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I es normalmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o vehículos y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas útiles para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de la invención de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; una sustancia de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como saborizante de menta o naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina inyectable estéril o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como anteriormente, el compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente menor, siendo con frecuencia de aproximadamente 0,05 a 10 % en peso siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % en peso. Cuando se formulan como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de pomada paraafínica o miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica e incluyen generalmente ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Un compuesto de la invención también puede administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, puede realizarse administración transdérmica usando un parche de cualquiera de los tipos de depósito o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania,

Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de liberación de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse en forma de un polvo seco con un

diluyente de almidón en una proporción en peso de aproximadamente 1:1. La mezcla puede cargarse en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

5 Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg), puede mezclarse con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede mezclarse, pasarse a través de un tamiz de malla N.º 10 U.S. y después mezclarse con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Pueden diluirse benzoato sódico (10 mg), sabor y color con agua y añadirse con agitación. Después puede añadirse suficiente agua con agitación. Después puede añadirse suficiente agua adicional para producir un volumen total de 5 ml.

10 Formulación 4 - Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula 1 puede mezclarse en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa de comprimidos.

15 Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 - Tópica

20 Pueden mezclarse alcohol de estearilo (250 g) y una vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75 °C y después puede añadirse una mezcla de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato sódico (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelto en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante puede agitarse hasta que se cuaje.

Métodos de tratamiento

25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina. En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

35 En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis.

40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En una realización particular, la enfermedad fibrótica se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares del parénquima difuso de diferentes etiologías incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis inducida ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía hipersensible), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de las células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), escleroderma, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), fibrosis renal, fibrosis tubulointersticial, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmental focal, nefropatía de IgA, hipertensión, Alport, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión del ducto biliar, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección, fibrosis hepática inducida por virus y hepatitis autoinmune, cicatrización de la córnea, cicatrización hipertrófica, enfermedad de

Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea, escleroderma cutáneo, esclerosis sistémica, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Peyronie o linfocítica crónica. Más particularmente, las enfermedades fibróticas son fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En una realización particular, la enfermedad fibrótica se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares del parénquima difuso de diferentes etiologías incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis inducida ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía hipersensible), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de las células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), escleroderma, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), fibrosis renal, fibrosis tubulointersticial, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmental focal, nefropatía de IgA, hipertensión, Alport, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión del ducto biliar, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección, fibrosis hepática inducida por virus y hepatitis autoinmune, cicatrización de la córnea, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea, escleroderma cutáneo, esclerosis sistémica, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Peyronie o linfocítica crónica. Más particularmente, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- 25 Un régimen particular del presente método comprende la administración a un sujeto que padece una enfermedad fibrótica de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I durante un periodo de tiempo suficiente para reducir el nivel de fibrosis en el sujeto y preferentemente terminar los procesos responsables de dicha fibrosis. Una realización especial del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I a un paciente sujeto que padece el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática, durante un periodo de tiempo suficiente para reducir o prevenir la fibrosis pulmonar idiopática de dicho paciente y preferentemente terminar, los procesos responsables de dicha fibrosis pulmonar idiopática.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En una realización particular, la enfermedad particular se selecciona de cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En una realización particular, la enfermedad proliferativa se selecciona de cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

- 40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una realización particular, la enfermedad inflamatoria se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías aéreas (p. ej. asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis ulcerante). Más particularmente, la enfermedad inflamatoria se selecciona de artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una realización particular, la enfermedad inflamatoria se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías aéreas (p. ej. asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis ulcerante). Más particularmente, la enfermedad inflamatoria se selecciona de artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 55 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En una realización particular, la enfermedad autoinmune se selecciona de EPOC, asma (p. ej. asma intrínseca, asma extrínseca, asma al polvo, asma infantil) particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hiperreactividad de las vías aéreas), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, nefritis por lupus, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojos secos, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas a la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), dermatitis de contacto y dermatitis eccematosa adicional, enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis

ulcerante), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Particularmente, la enfermedad autoinmune se selecciona de EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En una realización particular, la enfermedad autoinmune se selecciona de EPOC, asma (p. ej. asma intrínseca, asma extrínseca, asma al polvo, asma infantil) particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hiperreactividad de las vías aéreas), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, nefritis por lupus, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de ojos secos, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas a la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), dermatitis de contacto y dermatitis eczematosa adicional, enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej. enfermedad de Crohn y colitis ulcerante), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Particularmente, la enfermedad autoinmune se selecciona de EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. En una realización particular, la enfermedad respiratoria se selecciona de asma, síndrome de distrés respiratorio adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición infantil, asma de aparición adulta, asma variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística e hipoxia.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. En una realización particular, la enfermedad respiratoria se selecciona de asma, síndrome de distrés respiratorio adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición infantil, asma de aparición adulta, asma variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística e hipoxia.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En una realización particular, la enfermedad cardiovascular se selecciona de arritmia (atrial o ventricular o ambas), aterosclerosis y sus secuelas, angina, perturbaciones del ritmo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, ictus, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido, lesión por reperfusión que sigue a la isquemia del cerebro, el corazón, el riñón u otro órgano o tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, fallo del corazón, presión sanguínea anormal, choque, vasoconstricción (incluyendo aquella asociada a migrañas), anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En una realización particular, la enfermedad cardiovascular se selecciona de arritmia (atrial o ventricular o ambas), aterosclerosis y sus secuelas, angina, perturbaciones del ritmo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, ictus, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido, lesión por reperfusión que sigue a la isquemia del cerebro, el corazón, el riñón u otro órgano o tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, fallo del corazón, presión sanguínea anormal, choque, vasoconstricción (incluyendo aquella asociada a migrañas), anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En una realización particular, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer y otras demencias, cáncer cerebral, enfermedades degenerativas de los nervios, encefalitis, epilepsia, trastornos genéticos cerebrales, malformaciones de cabeza y cerebro, hidrocefalo, ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o Enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedades priónicas.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas

que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En una realización particular, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer y otras demencias, cáncer cerebral, enfermedades degenerativas de los nervios, encefalitis, epilepsia, trastornos genéticos cerebrales, malformaciones de cabeza y cerebro, hidroencéfalo, ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o Enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedades priónicas.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En una realización particular, la enfermedad dermatológica se selecciona de dermatitis atópica, trastornos ampulosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, purito, urticaria, rosácea, escleroderma, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, Enfermedad de Kawasaki, rosácea o síndrome de Sjogren-Larsson.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos dermatológicos. En una realización particular, la enfermedad dermatológica se selecciona de dermatitis atópica, trastornos ampulosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, purito, urticaria, rosácea, escleroderma, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, Enfermedad de Kawasaki, rosácea o síndrome de Sjogren-Larsson.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal. En una realización particular, la enfermedad asociada a la angiogénesis anormal se selecciona de aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización de la retina, retinopatía diabética y glioblastoma multiforme.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal. En una realización particular, la enfermedad asociada a la angiogénesis anormal se selecciona de aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización de la retina, retinopatía diabética y glioblastoma multiforme.

Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/h a al menos 10 mg/kg/h, todos de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 h y especialmente 24 a 96 h. También puede administrarse un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles de estado estacionario adecuados. La dosis total máxima no se espera que exceda aproximadamente 1 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como las afecciones degenerativas, el régimen para el tratamiento habitualmente se estira durante muchos meses o años de manera que se prefiere la dosificación oral para la conveniencia y la tolerancia del paciente. Con dosificación oral, son regímenes representativos una a cuatro (1-4) dosis regulares al día, especialmente una a tres (1-3) dosis regulares al día, típicamente una a dos (1-2) dosis regulares al día y más típicamente una (1) dosis regular al día. Alternativamente para fármacos de efecto de larga duración, con dosificación oral, una vez cada dos semanas, una vez a la semana y una vez al día son regímenes representativos. En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1-14 días, más particularmente 1-10 días, incluso más particularmente 1-7 días y lo más particularmente 1-3 días.

Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención, proporcionando cada dosis particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg y especialmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 250 mg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se logran usando dosis de inyección.

Cuando se usa para prevenir la aparición de una afección, un compuesto de la invención se administrará a un paciente en riesgo de desarrollar una afección, típicamente con el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección particular incluyen generalmente aquellos que tienen una historia familiar de la afección, o aquellos quienes han sido identificados por ensayo genético o exploración a ser particularmente susceptibles de desarrollar la afección.

Un compuesto de la invención puede administrarse como el agente activo solo o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otro compuesto de las invenciones que demuestran la misma o una actividad terapéutica similar y que se determinan ser seguros y efectivos para tal administración combinada. En una realización específica, la co-administración de dos (o más) agentes permite que se usen dosis de cada uno significativamente menores, reduciendo por lo tanto los efectos secundarios vistos.

En una realización, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como un medicamento. En una realización específica, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un principio activo adicional.

5 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunorreguladores p. ej. azatioprina, corticosteroides (p. ej. prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimo, micofenolato, mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, p. ej. Orthocolona®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuproeno, naproxeno y piroxicam.

10 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de artritis (p. ej. artritis reumatoide), los agentes particulares incluyen pero no se limitan a analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, DMARD sintéticos (por ejemplo pero sin limitación metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato sódico, penicilamina, clorocina, hidroxiclорocina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina) y DMARD biológicos (por ejemplo pero sin limitación infliximab), etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).

15 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos proliferativos, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorubicina, tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserelina, anticuerpo monoclonal anti-HER2 (p. ej. Herceptina™), capecitabina, clorhidrato de raloxifeno, inhibidores de EGFR (p. ej. Iressa®, Tarceva™, Erbitux™), inhibidores de VEGF (p. ej. Avastina™), inhibidores del proteasoma (p. ej. Velcade™), Glivec® e inhibidores de hsp90 (p. ej. 17-AAG). Adicionalmente, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede administrarse en combinación con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, radioterapia o cirugía. En una realización específica el trastorno proliferativo se selecciona de cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

25 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: glucocorticoides, agentes citostáticos (p. ej. análogos de purina), agentes alquilantes (p. ej. mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino de las invenciones y otros), antimetabolitos (p. ej. metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (p. ej. antraciclinas de dactinomicina, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (p. ej. anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam® y Timoglobulina®), ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (sirolimo), interferones (p. ej. IFN-β), proteínas de unión a TNF (p. ej. infliximab, etanercept o adalimumab), micofenolato, fingolimod y miriocina.

35 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis del rechazo de trasplante, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: inhibidores de la calcineurina (p. ej. ciclosporina o tacrolimo (FK506)), inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimo, everolimo), anti-proliferativos (p. ej. azatioprina, ácido micofenólico), corticosteroides (p. ej. prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (p. ej. anticuerpos anti-receptor de IL-2Rα monoclonales, basiliximab, daclizumab), anticuerpos anti-células T policlonales (p. ej. globulina anti-timocito (ATG), globulina anti-linfocito (ALG)).

40 En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de asma y/o rinitis y/o EPOC, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: agonistas del beta2-adrenoceptor (p. ej. salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalaada o comprimidos), anticolinérgicos (p. ej. bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados). Agonistas β2 de larga actuación (p. ej. salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de larga actuación (p. ej. fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), agonistas de leucotrieno e inhibidores de la síntesis (p. ej. montelukast, zafirlucast y zileutona), inhibidores de la liberación de mediador (p. ej. cromoglicato y quetotifeno), reguladores biológicos de la respuesta de IgE (p. ej. omalizumab), antihistaminas (p. ej. cetirizina, cinnarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (p. ej. oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

50 Adicionalmente, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con terapias de emergencia para asma y/o EPOC, tales terapias incluyen administración de oxígeno o heliox, salbutamol nebulizado o terbutalina (opcionalmente combinada con un anticolinérgico (p. ej. ipratropio), esteroides sistémicos (orales o intravenosos, p. ej. prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (p. ej. epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV o nebulizados, p. ej. glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos de inhalación que tienen un efecto broncodilatador (p. ej. isoflurano, halotano, enflurano), quetamina y sulfato magnésico intravenoso.

En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: glucocorticoides (p. ej. prednisona, budesonida), agentes sintéticos inmunomoduladores que modifican la

enfermedad, (p. ej. metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes biológicos inmunomoduladores que modifican la enfermedad (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de LES, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) tales como antimaláricos (p. ej. plaquenilo, hidroxycloquin), inmunosupresores (p. ej. metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, fármacos y analgésicos inmunosupresores, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos (p. ej. dextropropoxifeno y co-codamol), opiodes (p. ej. hidrocodona, oxicodona, MS Contin, o metadona) y el parche transdérmico duragésico de fentanilo.

En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de psoriasis, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: tratamientos tópicos tales como soluciones de baño, humectantes, cremas medicadas y pomadas que contienen alquitrán de hulla, ditanol (antralina), corticosteroides como desoximetasona (Topicort™), fluocinonida, análogos de la vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceites de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato de mofetilo, azatioprina, tacrolimo, ésteres de ácido fumárico o biológicos tales como Ameviva™, Enbrel™, Humira™, Remicade™, Raptiva™ y ustekinumab (un bloqueante de IL-12 e IL-23). Adicionalmente, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a fototerapia o fotoquimioterapia (p. ej. fototerapia de psoraleno y ultravioleta A (PUVA)).

En una realización, un compuesto de la invención se co-administra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de reacción alérgica, los agentes particulares incluyen pero no se limitan a: antihistaminas (p. ej. cetirizina, difenhidramina, fexofenadina, levocetirizina), glucocorticoides (p. ej. prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina o anti-leucotrienos (p. ej. montelukast o zafirlucast), anti-colinérgicos y descongestivos.

Por co-administración se incluye cualquier medio para administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para el experto en la materia. Aunque los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, es decir, como una composición farmacéutica única, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

Procedimientos químicos sintéticos

General

El compuesto de la invención puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir temperaturas de la reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesario grupos protectores convencionales para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica (Greene, T W; Wuts, P G M, 1991).

Los siguientes métodos se presentan con detalles como para la preparación de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente en la presente memoria y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado por un experto en la técnica de síntesis orgánica.

Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se usaron según se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. Se usaron disolventes anhidros disponibles en el mercado para reacciones realizadas en atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron disolventes de calidad de reactivo, a menos que se indique otra cosa. Se realizó cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (35-70 µm). Se realizó cromatografía de capa fina usando placas prerrecubiertas de gel de sílice F-254 (espesor 0,25 mm). Se registraron espectros de RMN ¹H en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz) o un espectrómetro de RMN Bruker Advance 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para espectros de RMN ¹H se indican en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de disolvente residual adecuado, es decir CHCl₃ (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se dan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c), quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (a). Se obtuvieron espectro de EM de electronebulización en un espectrómetro de CL/EM Waters Platform o con Waters Acquity UPLC con detector Waters Acquity PDA y espectrómetro de masas SQD. Columnas usadas: UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 x 5 mm VanGuard Pre-column con Acquity UPLC BEH C18 1,7

- 5 μm 2,1 x 30 mm Column o Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm Column. Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H₂O. MeCN y H₂O contienen tanto 0,1 % de ácido fórmico o NH₃ (10 mM). Columnas de CL-EM usadas: Waters XBridge Prep OBD C18 5 μm 30 mm ID x 100 mm L (columna preparativa) y Waters XBridge BEH C18 5 μm 4,6 mm ID x 100 mm L (columna analítica). Todos los métodos usan gradientes de MeOH/H₂O o MeCN/H₂O. MeOH, MeCN y H₂O contienen 0,1 % de ácido fórmico o 0,1 % de dietilamina. Se realizó calentamiento de microondas con un Biotage Initiator. Celpure® P65 es un auxiliar de filtración, producto comercial (número cas 61790-53-2).

Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

μl	microlitro
APMA	acetato 4-aminofenilmercúrico
t app	triplete aparente
ABC	Área bajo la curva
BAL	Lavado broncoalveolar
BALF	fluido de lavado broncoalveolar
da	Doblete ancho
Boc	terc-Butiloxi-carbonilo
sa	Singlete ancho
BSA	albúmina de suero bovino
ta	Triplete ancho
Cat.	Cantidad catalítica
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
d	doblete
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Desc.	Descrito con detalles
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPE	Diisopropiléter
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDC.HCl	Hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
eq.	Equivalente
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FBS	Suero fetal bovino
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
Fmoc	9-Fluorenilmetoxycarbonilo
g	gramo
h	hora
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HRP	Peroxidasa de rábano picante
Int	Intermedio
JohnPhos	(2-Bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
kg	kilogramo
l	litro
CL-EM	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
LPC	lisofosfatidilcolina
m	multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	miligramo

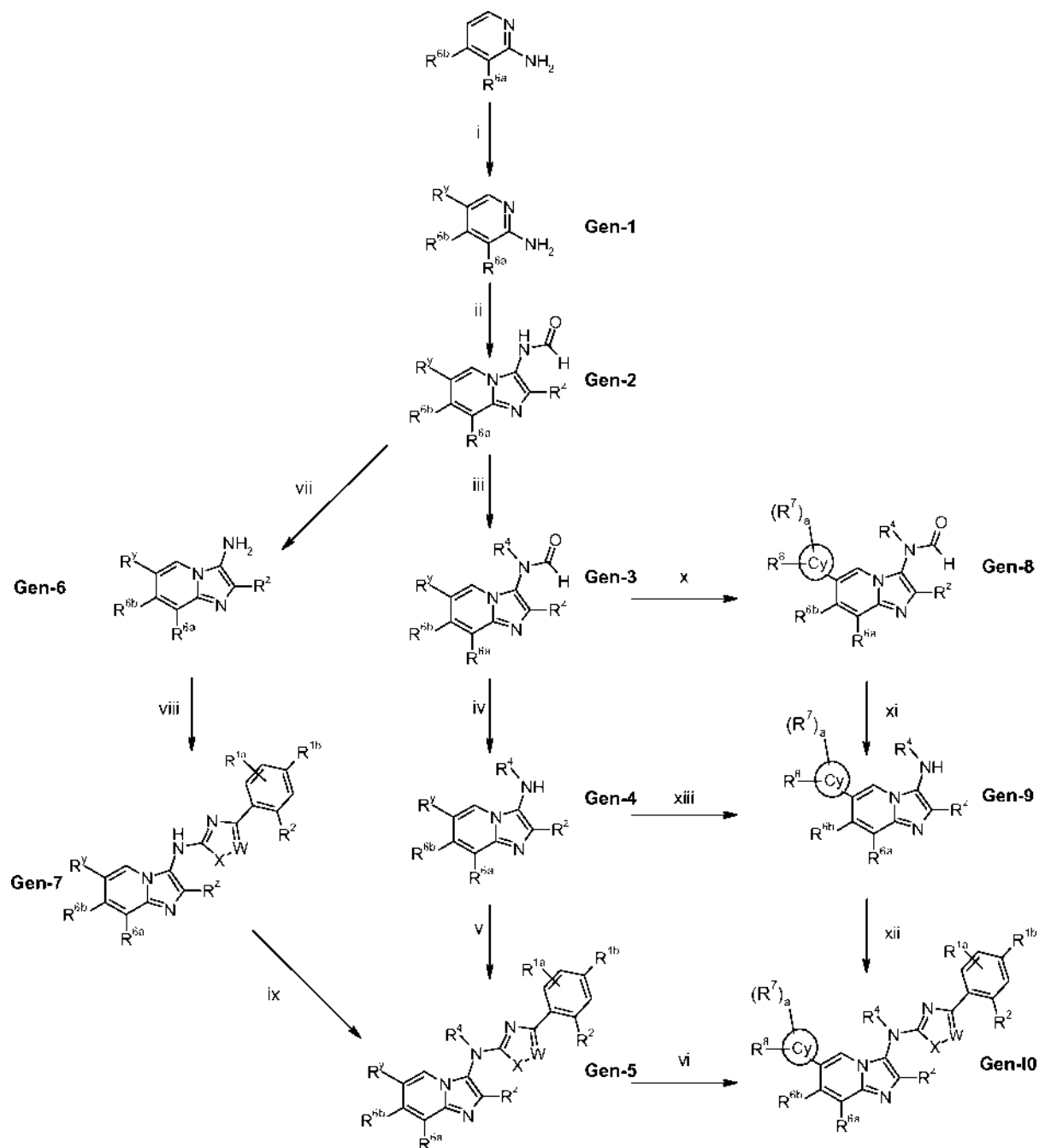
min	minuto
ml	mililitro
mmol	milimoles
MMP	Metalo Proteinasa de Matriz
EM Med.	Masa medida por CL-EM
PM	Peso molecular
N.D.	No disponible
NBS	N-Bromosuccinimida
nBuOH	n-Butanol
RMN	Resonancia magnética nuclear
PBF	formalina tamponada con fosfato
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	Paladio sobre carbono 10 %
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PdCl ₂ dppf	[1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)

PEG	Polietilenglicol
ppm	parte por millón
c	cuadruplete
QrtPCR	PCR en tiempo real cuantitativa
QTL	locus de carácter cuantitativo
t.a.	Temperatura ambiente
ARN	Ácido ribonucleico
Tr	Tiempo de retención
s	singlete
sept	septuplete
t	triplete
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TOOS	(N-etil-N-(2-hidroxi-3- sulfopropil)-3- metilanilina, sal sódica dihidrato
TS	Humo de tabaco
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno

Preparación sintética de los compuestos de la invención

Ejemplo 1. Métodos Sintéticos Generales

1.1. Visión de conjunto de métodos sintéticos



5 Donde R^y es halo, NO_2 o $-C(=O)O$ alquilo, R^z es R^5 o un alquilo, alquenilo o grupo carbonilo opcionalmente sustituido.

Etapa i: método A

Etapa ii: consiste en uno de los siguientes métodos

B1 (2 etapas): Ruta usando reactivo de isonitrilo y después reacción con $HCOOH$

B2 (2 etapas): Ruta usando KCN y después reacción con $HCOOH$

Etapas iii: consiste en uno de los siguientes métodos

C1: Alquilación con NaH como base en DMF

C2: Alquilación con K₂CO₃ como base en acetona

Etapas iv: consiste en uno de los siguientes métodos

5 **D1:** Desformilación en condiciones ácidas

D2: Desformilación en condiciones básicas

Etapas v: consiste en uno de los siguientes métodos

E1 (2 etapas): formación de tiourea y después ciclación para dar un derivado de tiazol

E2: Sustitución nucleófila aromática o heteroaromática

10 **E3** (3 etapas): formación de tiourea, metilación, después ciclación para dar oxadiazol derivativo

C1: NaH, DMF

Etapas vi: consiste en uno o varios de los siguientes métodos

F1: Acoplamiento de Buchwald

15 **F2:** Acoplamiento de Suzuki

F3: Acoplamiento de Negishi

F4: Acoplamiento mediado por cobre

F5: Desprotección de Boc

F6: Reducción con (H₂) en presencia de catalizador de metal de transición

20 **F7:** Protección de Boc

F8: Alquilación

F9a y F9b: Reacción de formación de enlace de amida

F10: Aminación reductora

F11: Sulfonilación

25 **F12a y F12b:** Sustitución nucleófila

F13: Saponificación

F14: Introducción de grupo hidroximetilo

F15: Introducción de grupo trifluoroacetilo

F16a y F16b: Halogenación

30 **F17:** Cianación mediada por cobre

F18: Reducción con borohidruro de litio

F19: Síntesis de oxazolina

Etapas vii: consiste en uno de los métodos D

Etapas viii: consiste en uno de los métodos E o método H

35 ***Etapas ix: consiste en uno de los métodos C***

Etapas x: consiste en uno o varios métodos F

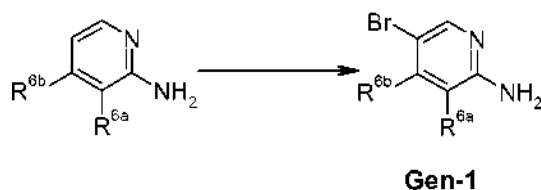
Etapas xi: consiste en uno de los métodos D

Etapa xii: consiste en uno o varios métodos E y F

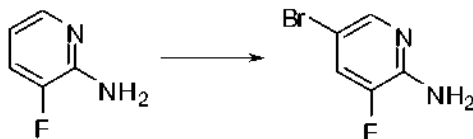
E1 (2 etapas): formación de tiourea y después ciclación para dar un derivado de tiazol

E4: Acoplamiento de Buchwald

E5 (2 etapas): SNAr después acoplamiento de Suzuki

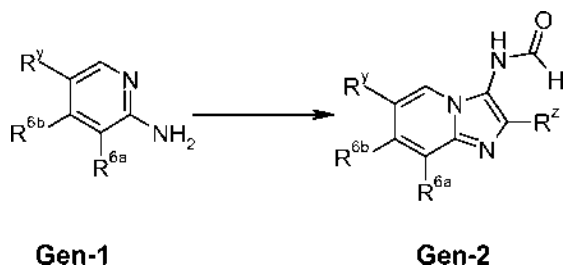
5 Etapa xiii: consiste en uno o varios métodos F**1,2. Métodos generales****1.2.1. Método general A: Síntesis del Intermedio Gen-1**

A una solución de derivado de amino-piridina (1 equiv.) en MeCN en una atmósfera de argón a 0 °C se añade NBS (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h y después se enfría a 0 °C antes de introducir más cantidad de NBS (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h y después se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se diluye en DCM, se lava con una solución 1 M de NaOH. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar el Intermedio Gen-1.

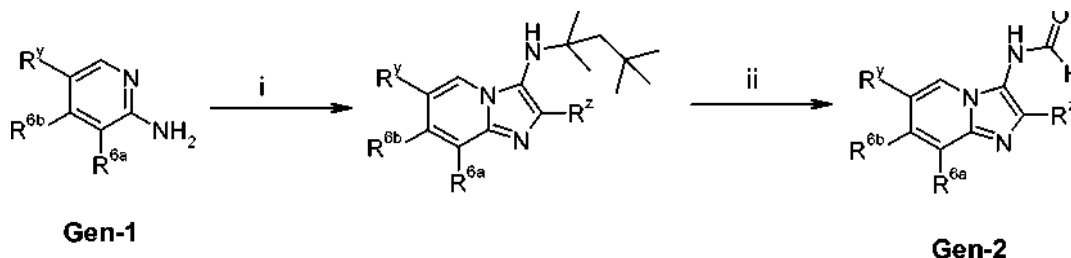
1.2.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-1-a: 2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina

A una solución de 2-amino-3-fluoro-piridina (9,4 g, 83,1 mmol, 1 equiv.) en MeCN (470 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se añadió NBS (7,4 g, 41,5 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y después se enfrió a 0 °C antes de introducir más cantidad de NBS (7,39 g, 41,5 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y después se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM, se lavó con una solución 1 N de NaOH. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-1-a (2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina).

CL-EM: PM (calc.): 190 (⁷⁹Br), 192 (⁸¹Br); m/z PM (obs.): 191 (⁷⁹Br M+1), 193 (⁸¹Br M+1)

1.2.3. Métodos generales B1 y B2: Síntesis del Intermedio Gen-2

1.2.3.1. Método general B1



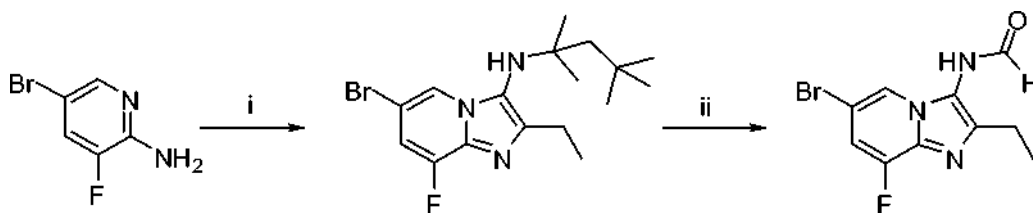
Etapa i)

- 5 A una solución de derivado de amino-piridina Gen-1 (1 equiv.) en nBuOH en una atmósfera de argón se añaden sucesivamente el aldehído $R^Z\text{CHO}$ (2,5 equiv.), MgCl_2 (0,04 equiv.) e isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (1,15 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 3,5 h y después se concentra al vacío. El residuo se reparte entre heptano y agua, se agita durante 15 min y se filtra sobre Celpure® P65. Después, el sólido resultante se disuelve con DCM, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío para proporcionar la amina esperada.

Etapa ii)

- 10 Una solución del compuesto preparado anterior (1 equiv.) en ácido fórmico se calienta a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. Después, el residuo se tritura en Et_2O . El precipitado formado se filtra, se enjuaga y se seca para proporcionar el Intermedio Gen-2.

1.2.3.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-2-a: N-(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida



Etapa i)

- 15 A una solución de 2-amino-3-Fluoro-4-bromo-piridina (Gen-1-a) (2 g, 10,5 mmol, 1 equiv.) en nBuOH (12 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente propionaldehído (1,9 ml, 26,2 mmol, 2,5 equiv.), MgCl_2 (40 mg, 0,42 mmol, 0,04 equiv.) e isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (2,1 ml, 12 mmol, 1,15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 3,5 h, después se concentró al vacío.

- 20 El residuo se repartió entre heptano (10 ml) y agua (20 ml), se agitó durante 15 min y se filtró sobre Celpure® P65. Después, el sólido resultante se disolvió con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la amina correspondiente. El filtrado se extrajo adicionalmente con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución 1 M de NaOH y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para entregar un segundo lote de la amina esperada.

25 RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,11 (1 H, s), 6,90 (1 H, d), 2,85-2,80 (1 H, m), 2,76 (2 H, c), 1,67 (2 H, s), 1,37 (3 H, t), 1,16 (6 H, s), 1,11 (9 H, s).

CL-EM: PM (calc.): 369 (^{79}Br), 371 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 370 (^{79}Br M+1), 372 (^{81}Br M+1)

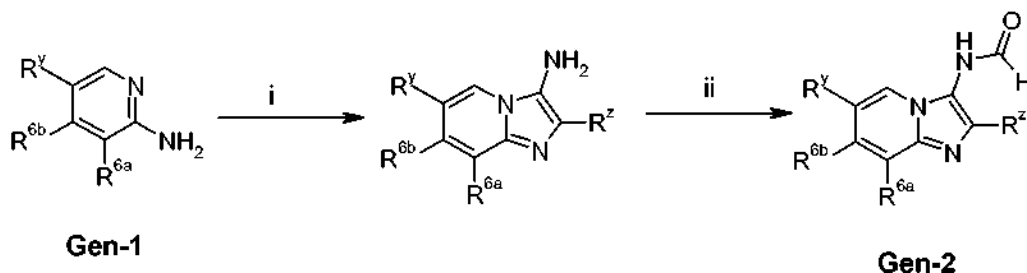
Etapa ii)

- 30 Una solución de amina (2,9 g, 7,83 mmol, 1 equiv.) en ácido fórmico (23 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró en tolueno y se evaporó dos veces. El sólido resultante se recogió en Et_2O , se agitó durante 45 min, y después se filtró, se enjuagó y se secó para proporcionar el Intermedio Gen-2-a.

- 35 RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 2 rotámetros 8,55 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 7,95 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,54-7,44 (1 H, m), 7,13-6,96 (3 H, m), 2,80 (2 H, c), 2,74 (2 H, c), 1,33 (3 H, t), 1,31 (3 H, t).

CL-EM: PM (calc.): 285 (^{79}Br), 287 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 286 (^{79}Br M+1), 288 (^{81}Br M+1)

1.2.3.3. Método general B2



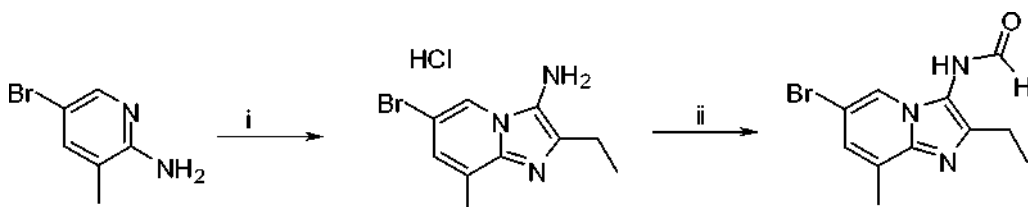
Etapa i)

A una suspensión del derivado de amino-piridina Gen-1 (1 equiv.) en tolueno se añaden el aldehído $R^Z\text{CHO}$ (1 equiv.) y benzotriazol (1 equiv.). La mezcla se agita a t.a. durante una noche. Se añaden más cantidades de reactivo de aldehído (0,06 equiv.) y benzotriazol (0,06 equiv.). Después de 4 h agitando, se añade cianuro potásico (1,2 equiv.), seguido de EtOH. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 días. Después, la mezcla del producto en bruto se inactiva con una solución 3 M de NaOH. Los disolventes se evaporan cuidadosamente al vacío. El residuo se diluye con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. La mezcla del producto en bruto se disuelve en EtOH y se añade cuidadosamente a una solución de cloruro de acetilo (2,1 equiv.) en EtOH a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a t.a. durante una noche y después se concentra a sequedad para proporcionar la imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina correspondiente en forma de una sal hidrocloreto.

Etapa ii)

Una solución de la sal hidrocloreto de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina preparada anteriormente (1 equiv.) en ácido fórmico se calienta a 90 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporan al vacío. El residuo se disuelve en agua. La mezcla se basicifica cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO_3 hasta que se alcanza pH 8-9. El sólido formado se filtra, se lava con agua y DIPE y se seca para proporcionar el Intermedio Gen-2.

1.2.3.4. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-2-d: N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida



Etapa i)

A una suspensión de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (420 g, 2,24 mol, 1 equiv.) lavada previamente con una solución saturada de NaHCO_3 antes de su uso en 1,5 l de tolueno en una atmósfera de nitrógeno se añadieron propionaldehído (248 ml, 3,36 mol, 1,5 equiv.) y 1H-benzotriazol (281 g, 2,36 mol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se agitó 4 h a t.a. antes de añadir 3,5 l de EtOH y cianuro potásico (175 g, 2,70 mol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante una noche a t.a. y 2 h a 78 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución 2,5 M de NaOH (3 l).

Este experimento se realizó en cuatro lotes con las mismas cantidades de reactivos, después las mezclas en bruto se agruparon y se concentraron al vacío. El aceite restante se diluyó con EtOAc (15 l) y se lavó con una solución 2 M de NaOH (2 x 2 l). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 1 l). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se disolvió en EtOH (2 l) y se añadió cuidadosamente a una solución de cloruro de acetilo (1 l, 14,0 mol, 1,6 equiv.) en EtOH (6 l). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante una noche y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró en DCM (7 l) durante 3 días, el precipitado formado se recogió, se lavó con DCM (2 x 500 ml) y se secó para proporcionar 6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina en forma de una sal hidrocloreto.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,70 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 4,86 (3 H, s a), 2,81 (2 H, c), 2,56 (3 H, s), 1,56 (3 H, s).

CL-EM: PM (calc.): 253 (^{79}Br), 255 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 254 (^{79}Br M+1), 256 (^{81}Br M+1)

Etapa ii)

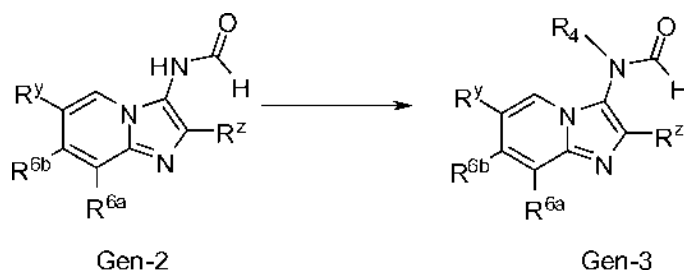
Una suspensión del hidrocloreto de 6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina preparado anteriormente (785 g, 2,70 mol, 1 equiv.) en ácido fórmico (713 ml, 18,9 mol, 7 equiv.) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla en bruto se concentró al vacío a un volumen pequeño (aproximadamente 400 ml). El residuo se puso en agua (1 l) y una solución 3 M de NaOH (2 l), y se basificó adicionalmente con una solución saturada de NaHCO₃ hasta que cesó la formación de espuma y el pH alcanzó 8-9. Después de homogeneización durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 300 ml). Se consiguió purificación mediante disolución en una mezcla de tolueno y MeOH 3:1 (4 l) seguido de concentración al vacío. La trituración del residuo en una mezcla de 200 ml de MeOH y 5 l de DIPE, la decantación y la filtración de la suspensión resultante proporcionaron N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)formamida (Intermedio Gen-2-d).

Rotámetro A: RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 10,2 (1 H, s a), 8,36 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 2,63-2,60 (2 H, m), 2,56 (3 H, s), 1,24-1,17 (3 H, m)

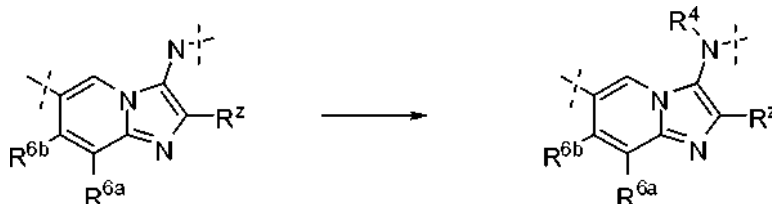
Rotámetro B: RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,51 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 2,63-2,60 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,24-1,17 (3 H, m)

CL-EM: PM (calc.): 281 (⁷⁹Br), 283 (⁸¹Br); m/z PM (obs.): 282 (⁷⁹Br M+1), 284 (⁸¹Br M+1)

1.2.4. Métodos generales C1 y C2: Síntesis del Intermedio Gen-3

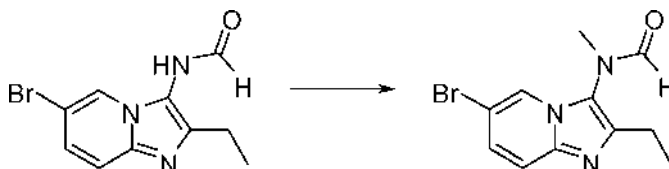


1.2.4.1. Método general C1



A una solución de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en DMF se añade en porciones NaH (1,5 equiv.), después yoduro de alquilo (1,4 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y después se inactiva con agua y se diluye con EtOAc. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío. El residuo se tritura con DIPE. El sólido se filtra, se enjuaga con DIPE y se seca para dar el intermedio esperado.

1.2.4.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen3-b: N-(6-bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metilformamida



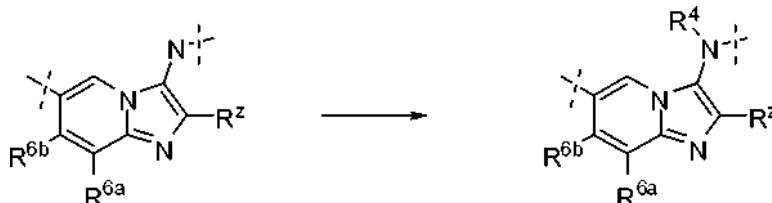
Se añadió en porciones NaH (suspensión a 60 % en aceite, 151 g, 3,76 mol, 1,5 equiv.) a t.a. durante un periodo de 30 min a una solución del Intermedio Gen-2-b (673 g, 2,51 mol, 1 equiv.) en DMF (6 l). La temperatura interna aumentó a 35 °C durante la adición y la mezcla de reacción se enfrió directamente a 15 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (502 g, 3,53 mol, 1,4 equiv.) durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C, se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua (220 ml). Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó con agua (3 l) y EtOAc (4 l). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 3 l) y salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE (2 l). Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con DIPE (2 x 1 l) y se secaron para dar el Intermedio Gen3-b.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7,92 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,33 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,72 (2 H,

c), 1,35 (3 H, t).

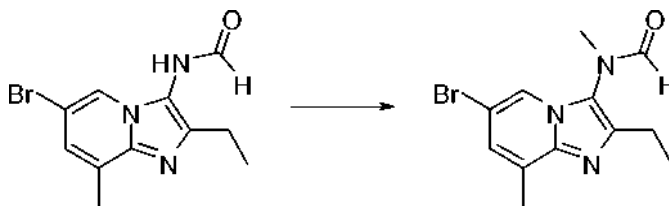
CL-EM: PM (calc.): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 284 (^{81}Br M+1)

1.2.43. Método general C2



- 5 A una suspensión de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en acetona se añaden carbonato potásico (3 equiv.) y yoduro de alquilo (de 1,5 equiv. a 1,9 equiv.). La mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida entre t.a. temperatura de reflujo. Si después de agitar durante una noche, la reacción no está completa, se introduce después más cantidad de yoduro de alquilo (0,07 equiv.) y se continúa agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se filtra y se lava con acetona y DCM. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se reparte entre DCM y agua. La capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM. Después, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El sólido se tritura con Et_2O a t.a. durante 1 h, se retira por filtración y se seca para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.4.4. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-3-e: N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metilformamida



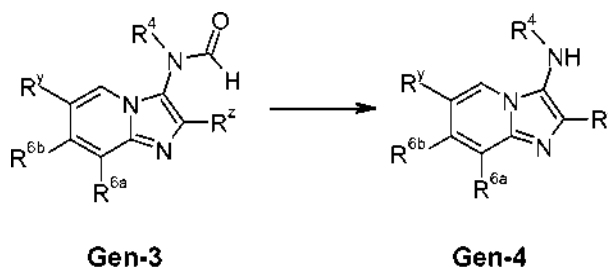
- 15 A una suspensión de formamida Gen-2-d (720 g, 2,55 mol, 1 equiv.) en 5 l de acetona se añadieron carbonato potásico (1 kg, 7,66 mol, 3 equiv.) y yoduro de metilo (700 g, 4,93 mol, 1,9 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. Después se introdujo más cantidad de yoduro de metilo (25 g, 0,18 mol, 0,07 equiv.) y la agitación se continuó durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (2 x 300 ml) y DCM (2 x 300 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (3 l) y agua (1 l). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se trituró con Et_2O (1 l) a t.a. durante 1 h, se retiró por filtración y se secó para proporcionar el Intermedio Gen-3-e.

- 25 Rotámetro A (Principal): RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,19 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 3,24 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

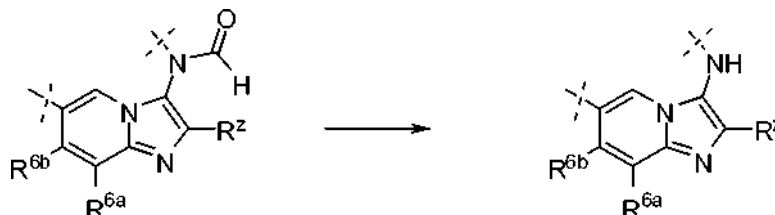
Rotámetro B (Menor): RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,49 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 295 (^{79}Br), 297 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 296 (^{79}Br M+1), 298 (^{81}Br M+1)

1.2.5. Métodos generales D1 y D2: Síntesis del Intermedio Gen-4

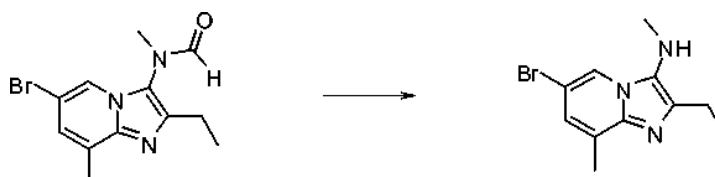


1.2.5.1. Método general D1



Una solución 4 M de HCl en dioxano o solución 1,25 M de HCl en MeOH (9 equiv.) se añade a una solución de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-il formamida (1 equiv.) en MeOH. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se somete a reflujo durante 3 h. Se añade más cantidad de solución 4 M de HCl (1,5 equiv.) y se continúa agitando hasta la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.5.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-4-d: (6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina

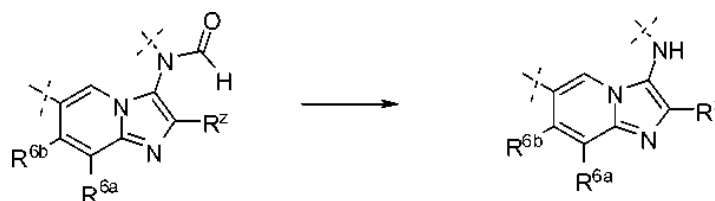


El Intermedio Gen-3-e (80 g, 270 mmol, 1 equiv.) se disolvió en una solución 1,25 M de HCl en MeOH (540 ml, 2,5 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron 270 ml de una solución 1,25 M de HCl en MeOH y se continuó agitando durante una noche. Después de 48 h, se introdujeron 70 ml adicionales de la solución 1,25 M de HCl en MeOH en la mezcla de reacción. El calentamiento se mantuvo durante una noche hasta que se completó la conversión. Después, la mezcla en bruto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (700 ml). Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ hasta que el pH alcanzó 8-9. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 300 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio Gen-4-d (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina en forma de una base libre.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 2,84-2,78 (5 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

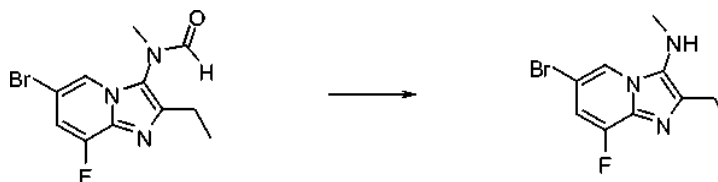
CL-EM: PM (calc.): 267 (⁷⁹Br), 269 (⁸¹Br); m/z PM (obs.): 268 (⁷⁹Br M+1), 270 (⁸¹Br M+1)

1.2.5.3. Método general D2



Una solución acuosa 10 M de KOH (15 equiv.) se añade a una solución de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-il formamida (1 equiv.) en MeOH. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 3 h, después se inactiva con salmuera y se retira MeOH al vacío. La fase acuosa restante se extrae con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermedio esperado en forma de una base libre.

1.2.5.4. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-4-a: (6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina

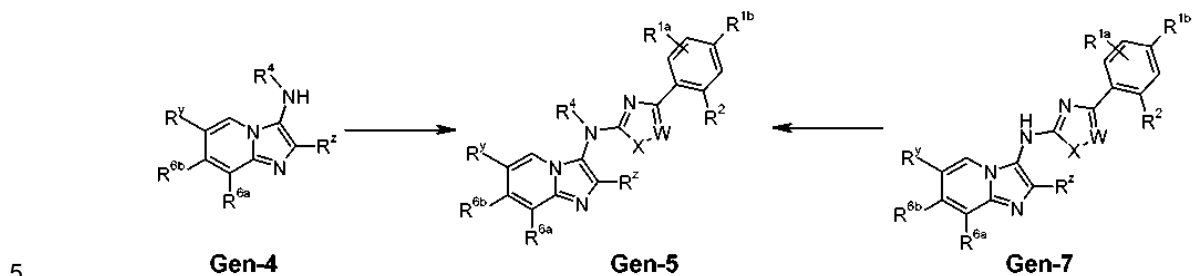


Una solución acuosa 10 M de KOH (25 ml, 250 mmol, 15 equiv.) se añadió a una solución de imidazo-piridina Intermedio Gen-3-a (5 g, 16,67 mmol, 1 equiv.) en 25 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se inactivó con salmuera y se retiró MeOH al vacío. La fase acuosa restante se extrajo con DCM tres

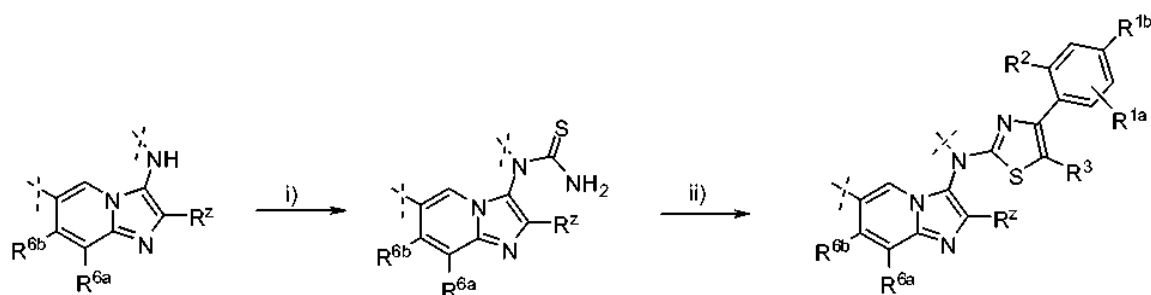
veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-4-a en forma de una base libre.

CL-EM: PM (calc.): 271 (^{79}Br), 273 (^{81}Br); m/z (obs.): 272 ($^{79}\text{Br M}+1$), 274 ($^{81}\text{Br M}+1$)

1.2.6. Métodos generales E1, E2, E3 y C: Síntesis del Intermedio Gen-5



1.2.6.1. Método general E1



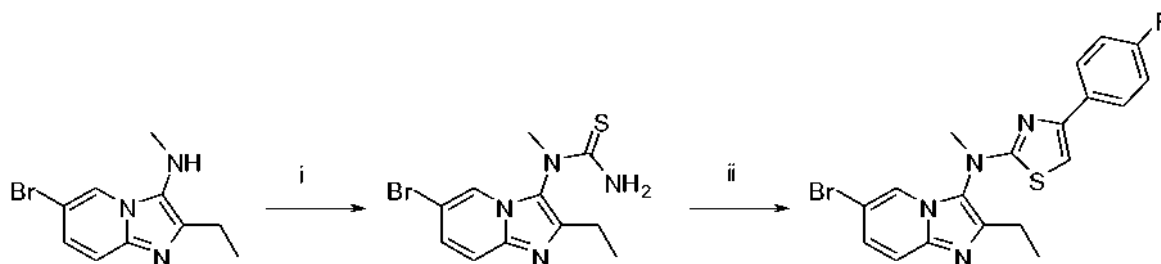
Etapa i)

10 A una suspensión de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en DCM se añade TEA (4,5 equiv.). La mezcla se agita durante 30 min a t.a. y después se añade Fmoc-isotiocianato (1,3 equiv.). La solución resultante se agita a t.a. durante 3 h. Después se introduce piperidina (3,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante una noche. Se añade agua a la solución y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El producto esperado se obtiene tanto por cromatografía sobre gel de sílice como cristalización para proporcionar la tiourea correspondiente.

Etapa ii)

20 La tiourea preparada anteriormente (1 equiv.) se añade a una solución de la bromo acetofenona Gen-11 correspondiente o producto comercial (1,3 equiv.) en EtOH. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 h y después se concentra al vacío. El producto en bruto se tritura en EtOAc caliente y se agita durante 30 min, se deja enfriar a t.a., se retira por filtración y se enjuaga con EtOAc para proporcionar el Intermedio Gen-5 esperado.

1.2.6.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-5-b: (6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



Etapa i)

25 A una suspensión del Intermedio Gen-4-b (170 g, 520 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 l), se añadió trietilamina (325 ml, 2,34 mol, 4,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 min a t.a. después se añadió Fmoc-isotiocianato (190 g, 676 mmol, 1,3 equiv.). La solución formada se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió piperidina (164 ml, 1,66 mol, 3,2 equiv.)

a la solución y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió agua (1,5 l) a la solución y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se trituroó con MeCN, se filtró y se enjuagó con MeCN y Et_2O para proporcionar la tiourea correspondiente.

5 RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7,88 (1 H, s), 7,32 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 3,67 (3 H, s), 2,75 (2 H, c), 1,33 (3 H, t).

CL-EM: PM (calc.): 312 (^{79}Br), 314 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 313 (^{79}Br M+1), 315 (^{81}Br M+1)

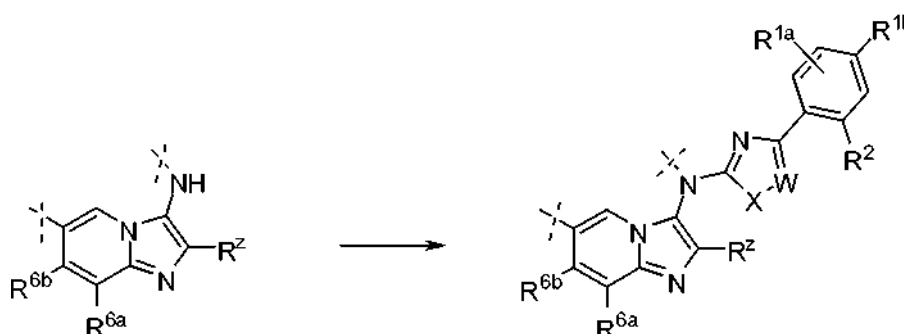
Etapa ii)

10 La tiourea preparada anteriormente (62,5 g, 180 mmol, 1 equiv.) se añadió a una solución de 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (50,7 g, 233 mmol, 1,3 equiv.) en EtOH (1,5 l). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se trituroó en EtOAc caliente y se agitó durante 30 min, se dejó enfriar a t.a., se retiró por filtración y se enjuagó con EtOAc para proporcionar el Intermedio Gen-5-b.

15 RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, MeOD): 8,75 (1 H, s), 7,98 (2 H, dd), 7,83-7,75 (3 H, m), 7,14- 7,03 (3 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,86 (2 H, c), 1,36 (3 H, t).

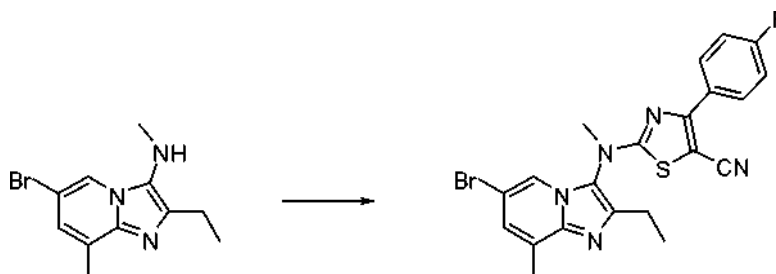
CL-EM: PM (calc.): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

1.2.6.3. Método general E2



20 A una solución de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) y el derivado de halógeno heteroarilo (1,2 equiv.) en THF en una atmósfera de argón se añade NaH (3 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se inactiva lentamente mediante la adición de agua y después se diluye con EtOAc. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica tanto por cromatografía sobre gel de sílice como por cristalización para entregar el intermedio esperado.

25 1.2.6.4. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-5-t: 2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo



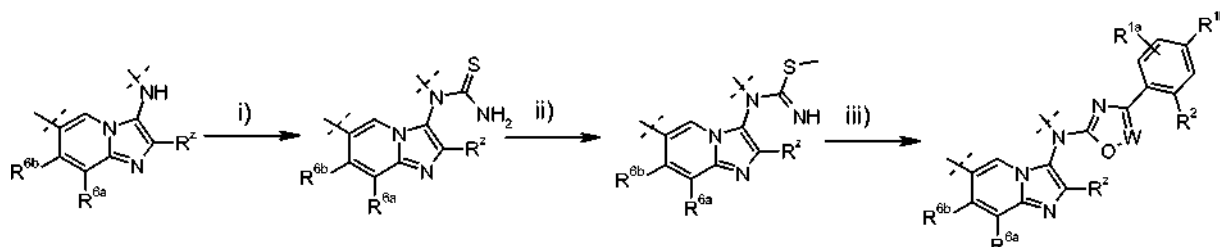
30 A una solución de la amina Gen-4-d (4,4 g, 16,6 mmol, 1 equiv.) en THF (44 ml) en una atmósfera de argón se añadió lentamente NaH (suspensión al 60 %, 2,0 g, 50,0 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 min y después se enfrió a 40 °C antes de añadir el clorotiazol Gen-12-a (4,74 g, 19,9 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituroó en Et_2O , se filtró y se lavó con Et_2O y MeCN. La recristalización se realizó en MeCN (180 ml) para proporcionar el Intermedio Gen-5-t (2-[(6-Bromo-

2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,15 (2 H, dd), 7,80 (1 H, s), 7,22-7,14 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,77 (2 H, c), 2,64 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)

5 1.2.6.5. Método general E3



Etapa i)

10 A una suspensión de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en DCM se añade TEA (4,5 equiv.). La mezcla se agita hasta que se disuelve a t.a., después se añade Fmoc-isotiocianato (2,2 equiv.). La solución resultante se agita a t.a. durante una noche. Después, se introduce piperidina (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 4 h. Se añade agua a la solución y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para dar la tiourea esperada.

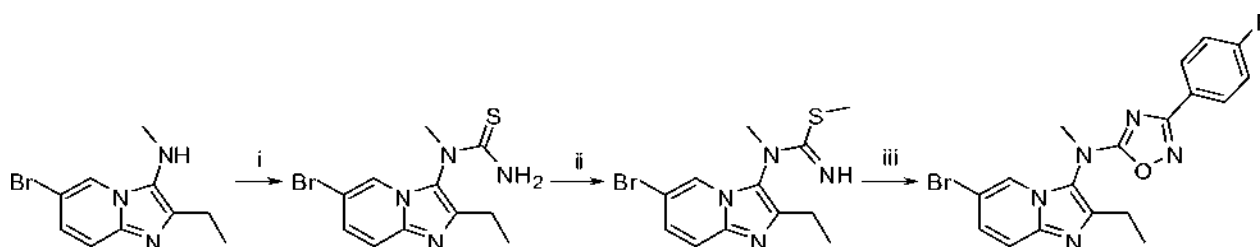
Etapa ii)

15 La tiourea preparada anteriormente (1 equiv.) se disuelve en acetona y MeOH, se añaden NaHCO_3 (1 equiv.) y MeI (6 equiv.), la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 d. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se disuelve en una mezcla de DCM y MeOH. Los sólidos se retiran por filtración y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 90/10) para proporcionar la metiltiourea esperada.

Etapa iii)

20 Se añade TEA (3 equiv.) a una solución de la metiltiourea preparada anteriormente (1 equiv.) en EtOH, seguido del derivado de arilamidoxima (2 equiv.), después la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 2 d. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM tres veces. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.6.6. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-5-ae: (6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-metil-amina



Etapa i)

30 A una suspensión de la sal clorhidrato de Gen-4-b (11,6 g, 35,5 mmol, 1 equiv.) en 250 ml de DCM se añadió TEA (20,49 ml, 147,1 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla se agitó a t.a. hasta que sucedió la disolución completa, después se añadió Fmoc-isotiocianato (21,95 g, 74,5 mmol, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó a t.a. durante una noche. Después, se introdujo piperidina (17,52 ml, 177,0 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió agua a la solución y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar la tiourea esperada.

Etapas ii)

La tiourea preparada anteriormente (500 mg, 1,59 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 150 ml de acetona y 30 ml de MeOH, se añadieron NaHCO₃ (134 mg, 1,59 mmol, 1 equiv.) y Mel (1,36 g, 9,58 mmol, 6 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 d. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH (9/1). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 90/10) para proporcionar la metiltiourea esperada.

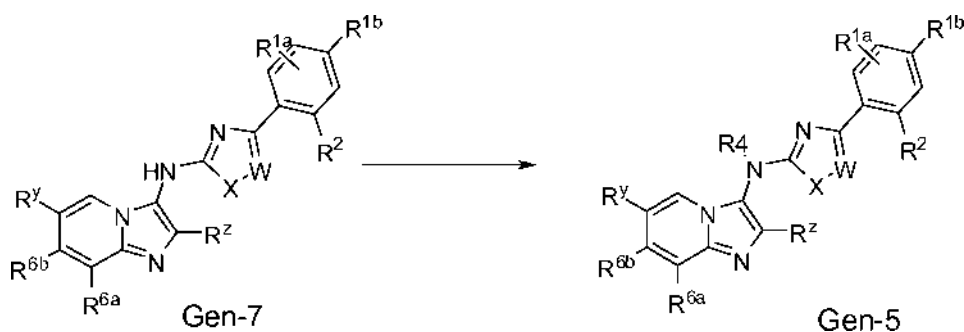
CL-EM: PM (calc.): 326 (⁷⁹Br), 328 (⁸¹Br); m/z (obs.): 327 (⁷⁹Br M+1), 329 (⁸¹Br M+1)

Etapas iii)

Se añadió TEA (0,383 ml, 2,75 mmol, 3 equiv.) a una solución de la metiltiourea preparada anteriormente (300 mg, 0,917 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de EtOH, seguido de 4-fluorobenzamidoxima (283 mg, 1,833 mmol, 2 equiv.), después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo tres veces con 20 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el Intermedio Gen-5-ae.

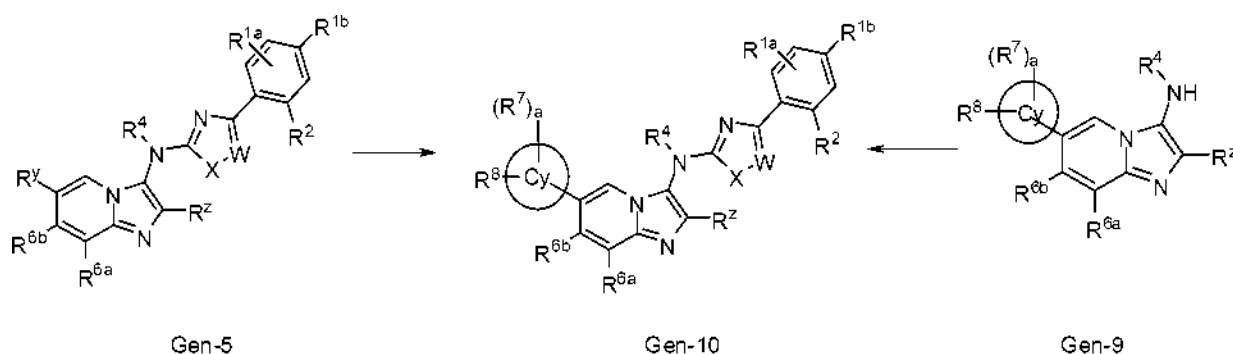
CL-EM: PM (calc.): 415 (⁷⁹Br), 417 (⁸¹Br); m/z (obs.): 416 (⁷⁹Br M+1), 418 (⁸¹Br M+1)

1.2.6.7. Método general C1

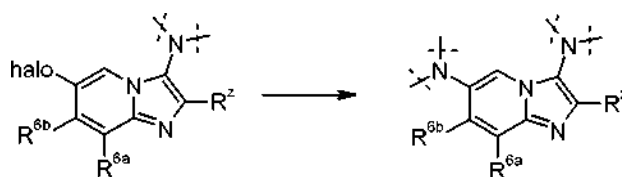


Los intermedios Gen-5 se preparan a partir de los intermedios Gen-7 de acuerdo con el método general C1 descrito previamente

1.2.7. Métodos generales F, E1, E4 y E5: Síntesis del Intermedio Gen-10



1.2.7.1. Métodos generales F1

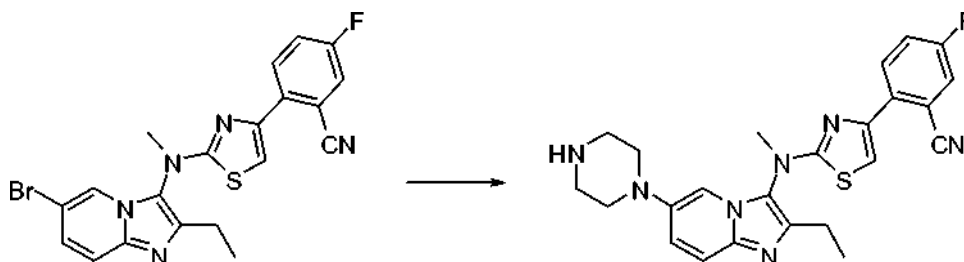


1.2.7.1.1. Método general F1a

A una solución del derivado de 6-halo-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en tolueno en una atmósfera de

argón se añaden sucesivamente la amina correspondiente (5 equiv.), terc-butoxido sódico (2 equiv.) y después ligando (0,13 equiv.) y catalizador de paladio (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 115 °C hasta finalización. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtra sobre Celpure® P65, el residuo se lava con EtOAc y después el filtrado se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.7.1.2. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-10-i: 2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo



A una solución de bromuro Gen-5-e (300 mg, 0,66 mmol, 1 equiv.) en tolueno (6 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente piperazina (283 mg, 3,28 mmol, 5 equiv.), terc-butoxido sódico (126 mg, 1,31 mmol, 2 equiv.) y después JohnPhos (26 mg, 0,085 mmol, 0,13 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,065 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 45 min. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtró sobre Celpure® P65, el residuo se lavó con EtOAc y después el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH/NH₃ 7 N en MeOH: de 100/0/0 a 100/8/1) para proporcionar el Intermedio Gen-10-i.

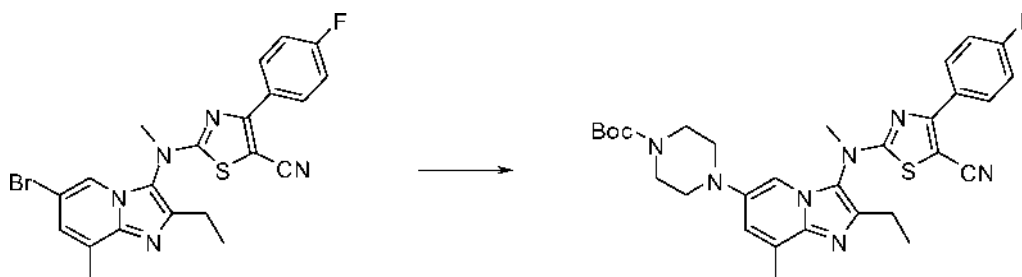
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,08 (1 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,46-7,31 (2 H, m), 7,21- 7,11 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,06 (8 H, s a), 2,73 (2 H, c), 1,33 (3 H, t).

CL-EM: PM (calc.): 461; m/z PM (obs.): 462 (M+1)

1.2.7.1.3. Método general F1b

A una solución del derivado de 6-halo-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en tolueno en una atmósfera de argón se añaden sucesivamente la amina correspondiente (de 1,1 a 1,5 equiv.), terc-butoxido sódico (de 1,18 a 2 equiv.) y después JohnPhos, XantPhos o DavePhos (de 0,06 a 0,1 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (de 0,02 a 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 115 °C hasta finalización. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtra sobre Celpure® P65, el residuo se lava con EtOAc y el filtrado se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.7.1.4. Síntesis ilustrativa de éster terc-butilico del ácido 4-(3-[[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il) -piperazin-1-carboxílico

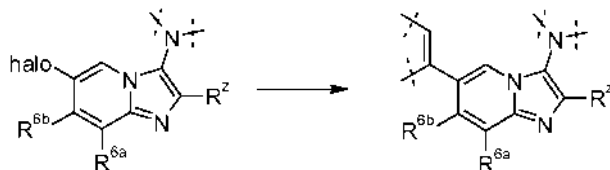


A una solución del Intermedio Gen-5-t (24,2 g, 51,5 mmol, 1 equiv.) en tolueno en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente N-Boc piperazina (14,4 g, 77,3 mmol, 1,5 equiv.), terc-butoxido sódico (9,9 g, 103 mmol, 2 equiv.), JohnPhos (1,54 g, 5,15 mmol, 0,1 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (2,36 g, 2,58 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtró sobre Celpure® P65 y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptano/EtOAc: de 90/10 a 20/80) para proporcionar el producto esperado.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,16 (2 H, dd), 7,17 (2 H, t app), 6,99 (2 H, s a), 3,62-3,53 (4 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,04-2,93 (4 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,62 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,33 (3 H, t).

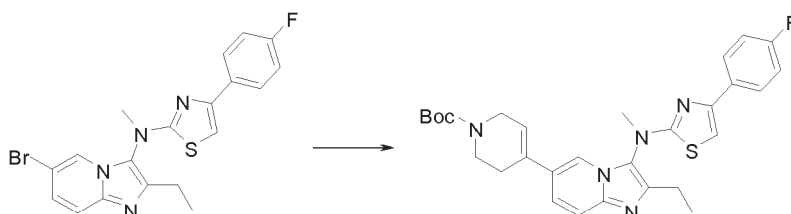
CL-EM: PM (calc.): 575; m/z PM (obs.): 576 (M+1)

1.2.7.2. Método general F2



A una solución del bromuro Gen-5-b (21,6 g, 45,1 mmol, 1 equiv.) en una mezcla dioxano/agua (300 ml/75 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente carbonato sódico (14,3 g, 135 mmol, 3 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (18,1 g, 58,6 mmol, 1,3 equiv.) y después Pd(PPh₃)₄ (3,91 g, 3,38 mmol, 0,075 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtra sobre Clarcel y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

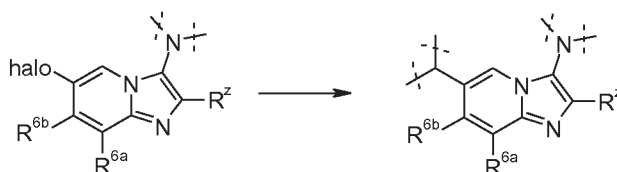
1.2.7.3. Síntesis ilustrativa de éster terc-butilico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



A una solución del bromuro Gen-5-b (21,6 g, 45,1 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (300 ml/75 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente carbonato sódico (14,3 g, 135 mmol, 3 equiv.), el éster borónico correspondiente (18,1 g, 58,6 mmol, 1,3 equiv.) y después Pd(PPh₃)₄ (3,91 g, 3,38 mmol, 0,075 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h hasta finalización. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH de 100/0 a 97/3) para proporcionar el compuesto esperado.

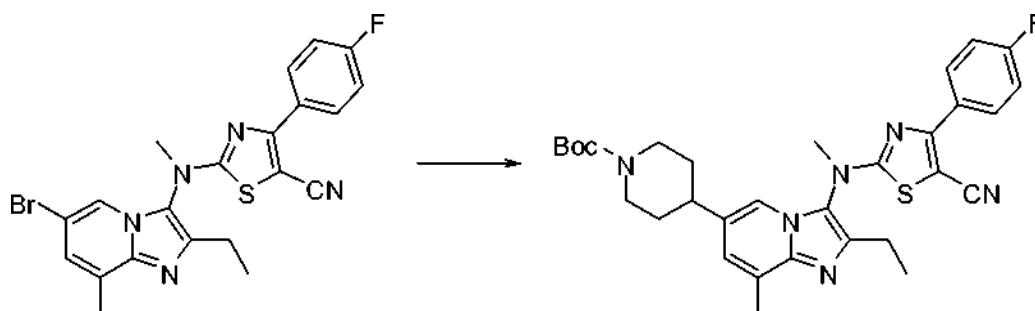
CL-EM: PM (calc.): 533; m/z PM (obs.): 534 (M+1)

1.2.7.4. Método general F3



A una solución del derivado de 6-halo-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en DMA en una atmósfera de argón se añaden sucesivamente el yoduro de cobre (0,25 equiv.), PdCl₂dppf (0,1 equiv.), y una solución del compuesto de organocinc correspondiente (1,3 equiv.) en DMA. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 3 h después se añade más cantidad de solución del compuesto de organocinc correspondiente (0,6 equiv.) en DMA. Se continúa agitando a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtra sobre Celpure® P65, el residuo se lava con EtOAc y el filtrado se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

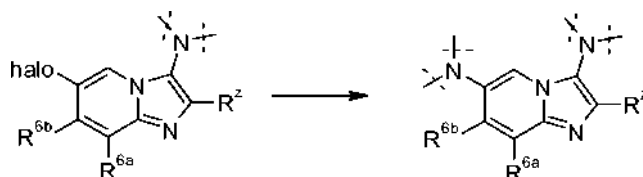
1.2.7.5. *Síntesis ilustrativa de éster terc-butílico del ácido 4-(3-[[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2- etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico*



A una solución del bromuro Gen-5-t (600 mg, 1,28 mmol, 1 equiv.) en DMA (4,4 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente el yoduro de cobre (61 mg, 0,32 mmol, 0,25 equiv.), PdCl₂dppf (93 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) y una solución del compuesto de organocinc correspondiente (preparado a partir de 4-yodo-Boc-piperidina (Corley, et al., 2004)) en DMA (1 M en DMA, 1,66 ml, 1,66 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y después se añadió más cantidad de solución del compuesto de organocinc correspondiente (0,5 ml, 0,5 mmol, 0,6 equiv.) en DMA. Se continuó agitando a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtró sobre Celpure® P65, el residuo se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución heptanos/EtOAc de 100/0 a 50/50) para entregar el compuesto esperado.

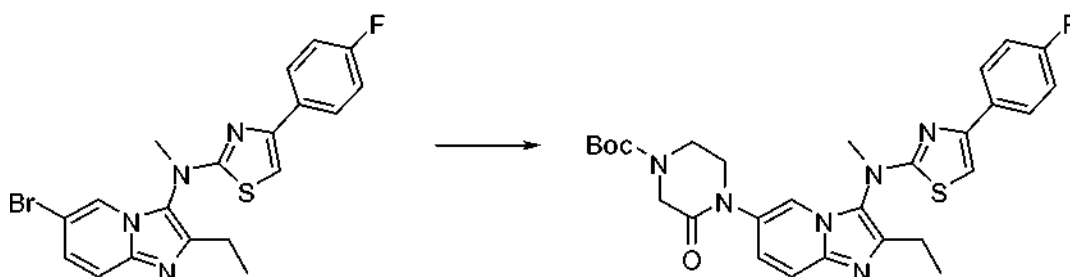
CL-EM: PM (calc.): 574; m/z PM (obs.): 575 (M+1)

1.2.7.6. *Método general F4*



A una suspensión de derivado de 6-halo-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.), carbonato potásico (de 2 a 3 equiv.), la amina correspondiente (de 1,2 a 2 equiv.) y CuI (de 0,1 a 0,2 equiv.) en DMF en una atmósfera de argón, se añade el trans-1,2-diaminociclohexano (de 0,2 a 0,4 equiv.) y después la mezcla de reacción se calienta entre 85 °C y 100 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtra sobre Celite y el residuo se lava con EtOAc. El filtrado se lava con una solución saturada de NaHCO₃, las dos fases se separan y la fase acuosa se lava dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

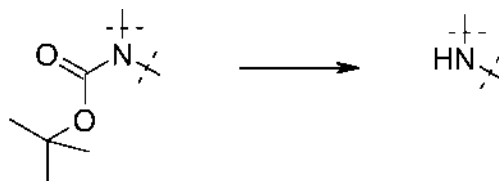
1.2.7.7. *Síntesis ilustrativa del compuesto 62: éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico*



A una suspensión de Gen-5-b (600 mg, 1,391 mmol, 1 equiv.), carbonato potásico (577 mg, 4,173 mmol, 3 equiv.), éster terc-butílico del ácido 3-oxo-piperazin-1-carboxílico (557 mg, 2,78 mmol, 2 equiv.) y CuI (53 mg, 0,278 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (4 ml) en una atmósfera de argón, se añadió el 1,2-diaminociclohexano (67 µl, 0,56 mmol, 0,4 equiv.) y después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, las dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

CL-EM: PM (calc.): 550; m/z PM (obs.): 551 (M+1)

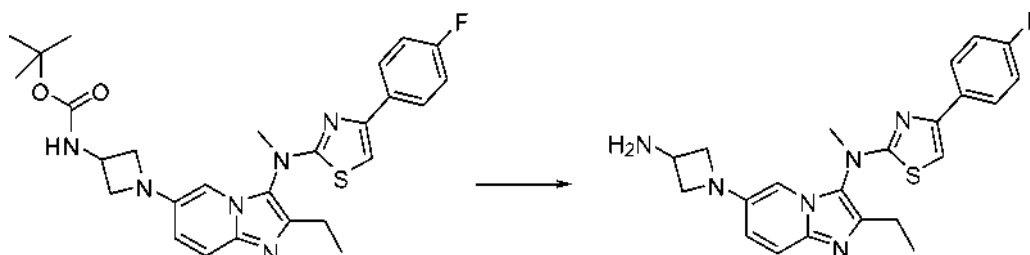
1.2.7.8. Método general F5 (retirada de Boc)



1.2.7.8.1. Método general F5a

- 5 A una solución de la amina protegida con boc (1 equiv.) en DCM se añade TFA (10 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta finalización. Después, la mezcla de reacción se reparte entre DCM y agua. La capa acuosa se lava dos veces con DCM. Se añade una solución saturada de Na_2CO_3 a la capa acuosa hasta que el pH alcanza 8-9 y se extrae con DCM dos veces. Después, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermedio esperado

10 1.2.7.8.2. Síntesis ilustrativa del Compuesto 177: [6-(3-Amino-azetidin-1-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] - [4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



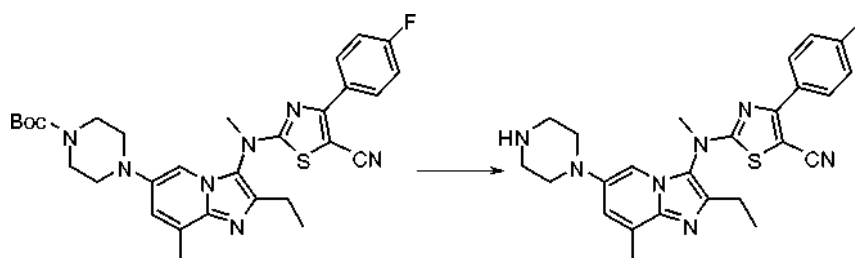
- 15 Se preparó éster terc-butílico del ácido [1-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-azetidin-3-il]-carbámico a partir del intermedio Gen-5-b y 3-N-Boc- amino-azetidina usando el método F1b. A una solución de este compuesto (200 mg, 0,383 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se añadió TFA (291 μl , 3,827 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 días, después la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se lavó dos veces con DCM. Se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 a la capa acuosa hasta que el pH alcanzó 8-9 y se extrajo con DCM dos veces. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto esperado.

CL-EM: PM (calc.): 422; m/z PM (obs.): 423 (M+1)

1.2.7.8.3. Método general F5b

- 25 A una solución de la amina protegida con boc (1 equiv.) en MeOH se añade una solución 2 N de HCl en Et_2O o solución 4 M de HCl en dioxano o solución 1,25 M de HCl en MeOH (6 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta finalización y después se concentra al vacío. El residuo se reparte entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Se añade una solución 2 N de NaOH a la capa acuosa hasta que se alcanza pH 8-9 y se realiza extracción adicional con EtOAc. Después, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-10.

30 1.2.7.8.4. Síntesis ilustrativa del Compuesto 1: 2-[(2-Etil-8-metil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo



Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-(3- [[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino] -2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico a partir del intermedio Gen-5-t usando Boc-piperazina y el método

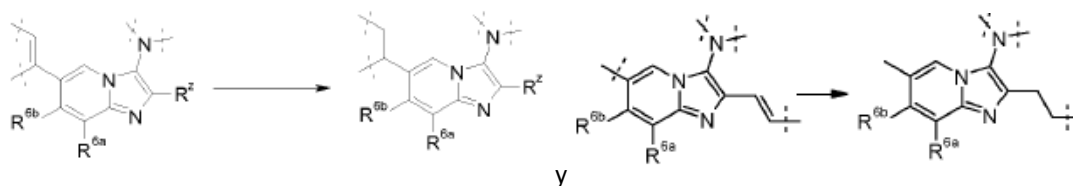
F1b.

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-[[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2-etil-8- metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (24,4 g, 42 mmol, 1 equiv.) en MeOH (100 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en Et₂O (127 ml, 254 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Se añadió una solución 2 M de NaOH a la capa acuosa hasta que el pH alcanzó 8-9 y se realizó extracción adicional con EtOAc. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se trituroó con heptano (100 ml) a t.a. durante una noche, se retiró por filtración, se lavó con heptano y Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto esperado.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,17 (2 H, dd), 7,18 (2 H, t app), 6,99 (2 H, s a), 3,61 (3 H, s), 3,09-2,98 (8 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,61 (3 H, s), 1,34 (3 H, t).

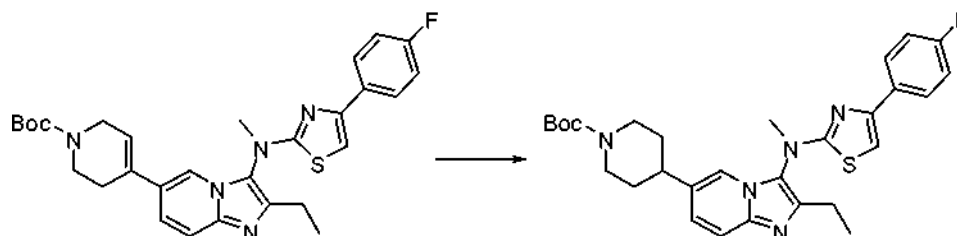
CL-EM: PM (calc.): 475; m/z PM (obs.): 476 (M+1)

1.2.7.9. Método general F6



A una solución del derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en una mezcla THF/MeOH con AcOH (de 0 a 0,05 equiv.) se añade PtO₂ (15 %) o Pd/C (10 %). El matraz se evacua y se carga de nuevo con argón. Después, la reacción se evacua y se carga de nuevo con H₂ y se agita a t.a. a presión atmosférica hasta finalización. El producto en bruto se filtra a través de una capa de Clarcel y se lava con MeOH. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

1.2.7.10. Síntesis ilustrativa de éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico

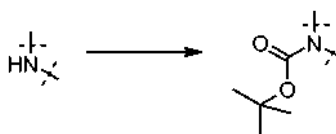


Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico a partir del Intermedio Gen-5-b y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo usando el método F2.

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (60,0 g, 97 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de THF (750 ml) y MeOH (750 ml) con AcOH (0,279 ml, 4,83 mmol, 0,05 equiv.) se añadió Pd/C (10,3 g, 9,67 mmol, 0,1 equiv.). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón. Después, la reacción se evacuó y se cargó de nuevo con H₂ y se agitó a t.a. a presión atmosférica durante una noche. El producto en bruto se filtró a través de una capa de Clarcel y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

CL-EM: PM (calc.): 535; m/z PM (obs.): 536 (M+1)

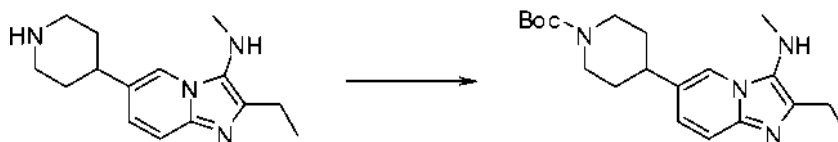
1.2.7.11. Método general F7



A una solución del derivado de amino en DCM se añaden TEA (5 equiv.) y después Boc₂O (0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1,5 h y después se diluye con DCM. La capa orgánica se separa y la capa acuosa

se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el intermedio correspondiente.

1.2.7.12. *Síntesis ilustrativa de: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-metilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico*

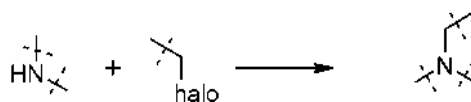


Se prepara (2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina a partir del intermedio Gen-3-b a través de métodos sucesivos F2 (con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo), F6 y D1.

A una solución de (2-etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina (1,67 g, 4,15 mmol, 1 equiv.) en DCM (35 ml) se añadieron TEA (2,9 ml, 20,7 mmol, 5 equiv.) y después Boc_2O (815 mg, 3,74 mmol, 0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y después se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto esperado.

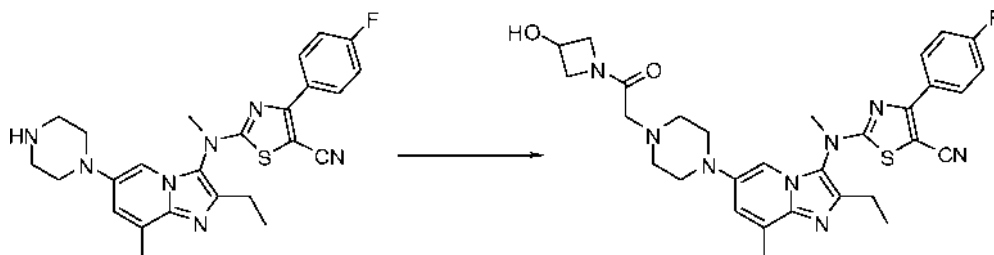
CL-EM: PM (calc.): 358; m/z PM (obs.): 359 (M+1)

1.2.7.13. *Método general F8*



A una solución de derivado de amino (1 equiv.) en MeCN se añaden carbonato potásico (2 equiv.) o TEA (5 equiv.) y derivado halogenado Gen-13 (o productos disponibles en el mercado) (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calienta entre 70 °C y se somete a reflujo durante 1,5 h a 6 h y después se enfría a t.a. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se diluye con EtOAc. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para entregar el compuesto esperado. Si el producto se precipita en la mezcla de reacción se usa el siguiente tratamiento: después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtra. El sólido se lava con MeCN, agua y se seca al vacío para proporcionar el producto esperado.

1.2.7.14. *Síntesis ilustrativa del Compuesto 2: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo*



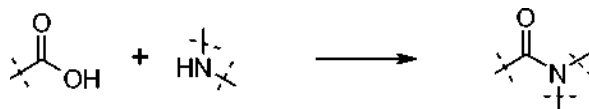
A una solución del compuesto de amina 1 (12,6 g, 27 mmol, 1 equiv.) en 100 ml de MeCN se añadieron carbonato potásico (7,3 g, 53 mmol, 2 equiv.) y Gen13-a (5,2 g, 34 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h, después se enfrió a t.a. y se agitó durante 40 h. El producto en bruto se filtró y se lavó con MeCN. Después, el precipitado recogido se suspendió en 300 ml de agua, se agitó durante 1 h, se filtró y finalmente se lavó con agua y MeCN. El sólido obtenido se secó al vacío durante 48 h para proporcionar el Compuesto 2.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 588; m/z PM (obs.): 589 (M+1)

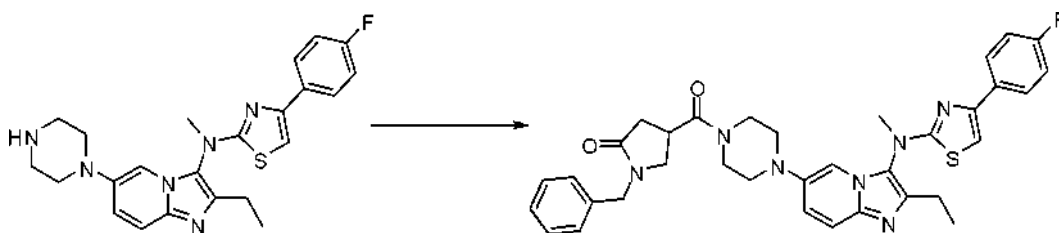
1.2.7.15. Métodos generales F9

1.2.7.15.1. Método general F9a



A una solución de ácido (1,1 equiv.) en DCM se añaden HOBT (1,2 equiv.) y EDC.HCl (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 45 min, después se añade una solución preparada de amina (1 equiv.) en DCM con TEA (3 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta finalización, después se añaden agua y una solución de HCl 1 M, la capa acuosa se extrae con DCM, la capa orgánica se lava con una solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

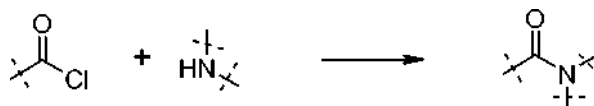
1.2.7.15.2. Síntesis ilustrativa del Compuesto 205: 1-Bencil-4-[4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona



A una solución de ácido 1-bencil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (38 mg, 0,173 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (3 ml) se añadieron HOBT (25 mg, 0,188 mmol, 1,2 equiv.) y EDC.HCl (36 mg, 0,188 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min y después se añadió Gen-10-e (80 mg, 0,157 mmol, 1 equiv.) disuelto en DCM (1 ml) con TEA (65 µl, 0,471 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después se añadieron agua y una solución de HCl 1 M, la capa acuosa se extrajo con DCM, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 205

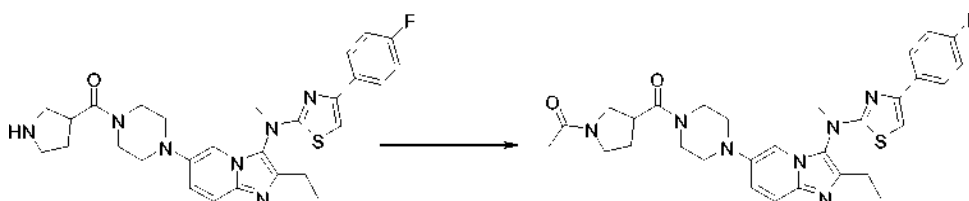
CL-EM: PM (calc.): 637; m/z PM (obs.): 638 (M+1)

1.2.7.15.3. Método general F9b



A una solución de amina (1 equiv.) en DCM se añaden TEA (de 4 a 5 equiv.) seguido de derivado de cloruro de acilo (de 1,2 a 2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta finalización, después se inactiva con agua y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

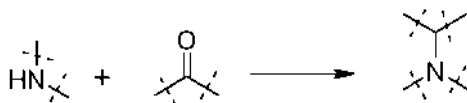
1.2.7.15.4. Síntesis ilustrativa del Compuesto 48: 1-{3-[4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona



A una solución del compuesto 47 (30 mg, 0,049 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se añadieron TEA (34 µl, 0,247 mmol, 5 equiv.), seguido del cloruro de acetilo (7 µl, 0,099 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 48

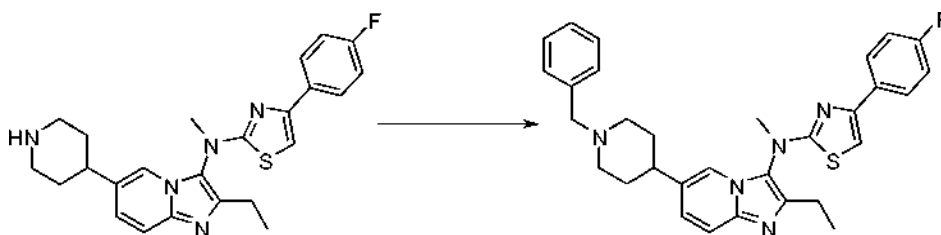
CL-EM: PM (calc.): 575; m/z PM (obs.): 576 (M+1)

1.2.7.16. Método general F10



A una solución de la amina adecuada (1,0 equiv.) en MeOH se añaden TEA (de 0 a 3 equiv.), ácido acético si se necesita (de 0 a 3 equiv.) y el aldehído o cetona (de 1,5 a 2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 10 min y después se añade NaBH₃CN (de 1,5 a 3 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante una noche, después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de DCM y agua, las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

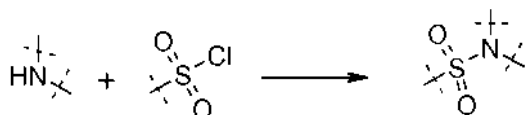
1.2.7.17. Síntesis ilustrativa del Compuesto 217: [6-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



A una solución de amina Gen-10-c (40 mg, 0,085 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2 ml) se añadieron TEA (35 µl, 0,254 mmol, 3 equiv.) y el benzaldehído (17 µl, 0,169 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min y después se añadió NaBH₃CN (158 mg, 0,254 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 217.

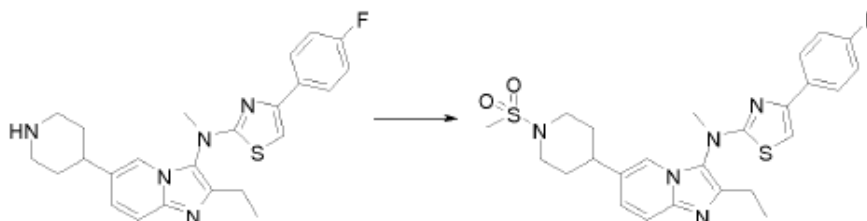
CL-EM: PM (calc.): 525; m/z PM (obs.): 526 (M+1)

1.2.7.18. Método general F11



A una solución de la amina adecuada (1 equiv.) en DCM a 0 °C se añaden TEA (3 equiv.) y cloruro de sulfonilo (de 1,3 a 2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta finalización. El producto en bruto se inactiva con agua y se diluye con DCM, la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

1.2.7.19. Síntesis ilustrativa del Compuesto 80: N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina



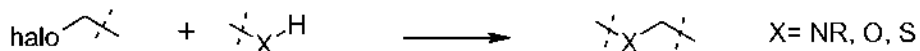
A una solución de la amina preparada previamente Gen-10-c (2,9 g, 6,7 mmol, 1 equiv.) en DCM a 0 °C se añadieron TEA (2,8 ml, 20,1 mmol, 3 equiv.) y cloruro de mesilo (1,03 ml, 13,3 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El producto en bruto se inactivó con agua y se diluyó con DCM, la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄,

se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión DCM/MeOH de 90/10) para proporcionar el Compuesto 80.

CL-EM: PM (calc.): 513; m/z PM (obs.): 514 (M+1)

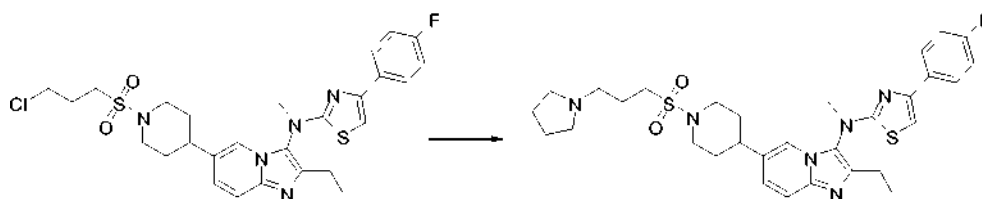
1.2.7.20. Métodos generales F12

5 1.2.7.20.1. Métodos generales F12a



10 A una solución del nucleófilo correspondiente (de 2 a 6 equiv.) en THF o DMF se añaden NaI o KI (cat) y un grupo de halogenoalquilo que contiene derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina Gen-10 (1 equiv.). Cuando la amina nucleófila correspondiente está en forma de un hidrocloreto, la amina se premezcla con K₂CO₃ (de 5 a 6 equiv.) en el disolvente durante 10 min antes de la adición del catalizador y el grupo de halogenoalquilo que contiene derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina. La mezcla de reacción se calienta entre 80 °C y 150 °C en irradiación de microondas o en condiciones térmicas durante 1,5 a 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

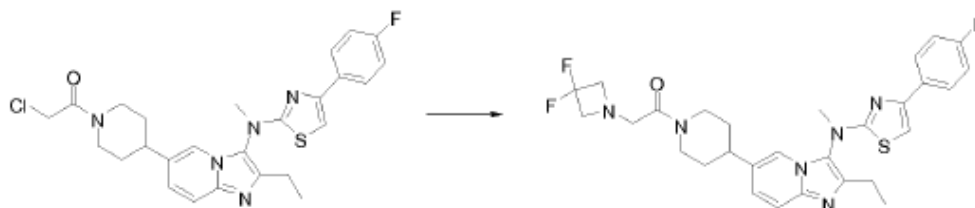
15 1.2.7.20.2. Síntesis ilustrativa del Compuesto 89: {2-Etil-6-[1-(3-pirrolidin-1-il-propano-1- sulfonil)-piperidin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] - metil-amina



20 A una solución de la pirrolidina (36 µl, 0,434 mmol, 5 equiv.) en THF (3 ml) se añadieron NaI (2 mg, cat) y el Compuesto 86 (50 mg, 0,087 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en irradiación de microondas durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 89.

25 CL-EM: PM (calc.): 610; m/z PM (obs.): 611 (M+1)

1.2.7.20.3. Síntesis ilustrativa del Compuesto 131: {2-(3,3-Difluoro-azetidina-1-il)-1-[4-(2-etil-3- {[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-il]-etanona



30 A una solución del hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina (40 mg, 0,31 mmol, 2 equiv.) en DMF (1,5 ml) se añadió K₂CO₃ (111 mg, 0,80 mmol, 5 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min, después se añadieron KI (4 mg, cat) y la 2-cloro-1-[4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-il]-etanona (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C en condiciones térmicas durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 131.

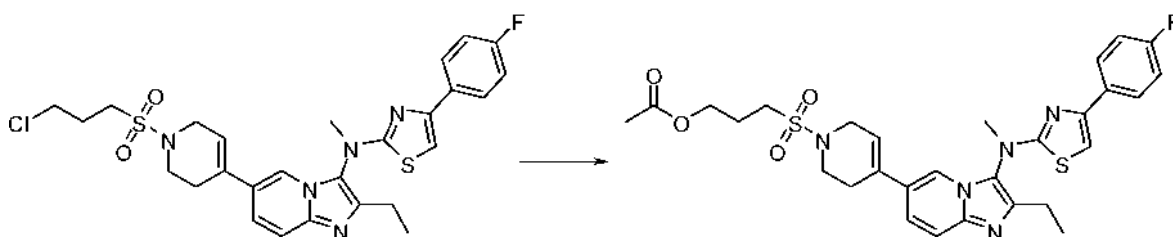
35 CL-EM: PM (calc.): 568; m/z PM (obs.): 569 (M+1)

1.2.7.20.4. Métodos generales F12b



A una solución del grupo de halogenoalquilo que contiene derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) en DMF se añade acetato potásico (3 equiv.), la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 4 h durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

1.2.7.20.5. Síntesis ilustrativa del Compuesto 74: 3-[4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonyl]-propil éster del ácido acético



A una solución de la {6-[1-(3-cloro-propano-1-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il} - [4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina (105 mg, 0,183 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió acetato potásico (54 mg, 0,549 mmol, 3 equiv.), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 74.

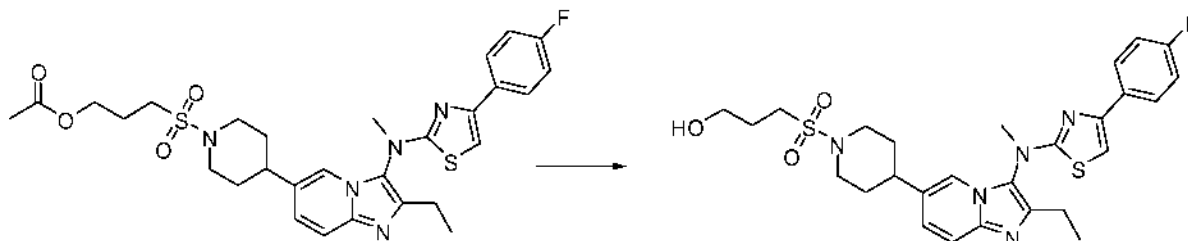
CL-EM: PM (calc.): 597; m/z PM (obs.): 598 (M+1)

1.2.7.21. Método general F13



A una solución del éster correspondiente (1 equiv.) en EtOH o una mezcla de THF/agua se añade un exceso de una solución de NaOH 1 N o LiOH (5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante una noche, después se concentra al vacío y el residuo se disuelve en una mezcla de DCM y agua. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

1.2.7.22. Síntesis ilustrativa del Compuesto 94: 3-[4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-sulfonyl]-propan-1-ol

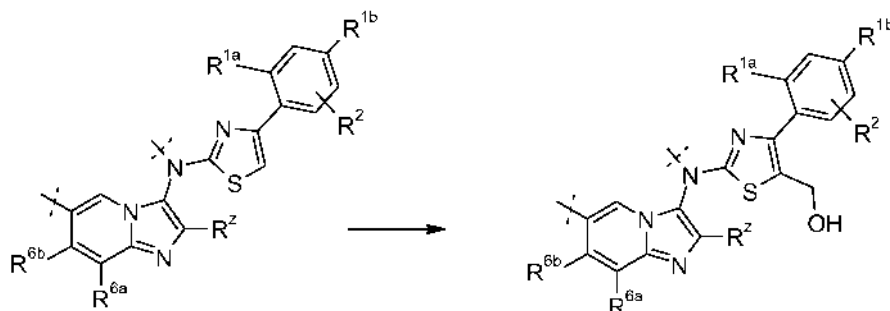


A una solución del compuesto 93 (1,14 g, 1,901 mmol, 1 equiv.) en EtOH (15 ml) se añadió un exceso de una solución de NaOH 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 94.

CL-EM: PM (calc.): 557; m/z PM (obs.): 558 (M+1)

1.2.7.23. Método general F14

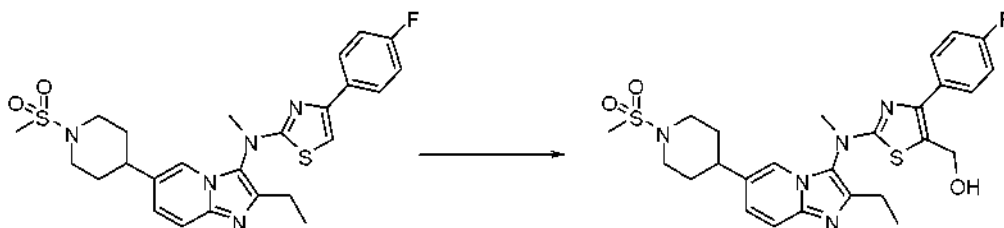


5

A una solución de derivado de tiazol (1 equiv.) en THF se añaden formaldehído (48 equiv.), TEA (5,9 equiv.) y agua. La mezcla de reacción se calienta a 140 °C en irradiación de microondas durante 2,5 h. La mezcla del producto en bruto se inactiva con agua y una solución acuosa de NH₃. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para entregar el compuesto esperado.

10

1.2.7.24. Síntesis ilustrativa del compuesto 147: (2-((2-Etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-il)metanol



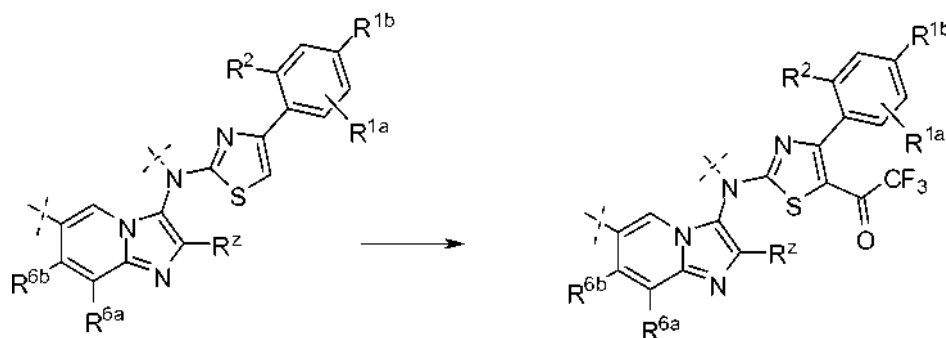
A una solución del compuesto 80 (500 mg, 0,97 mmol, 1 equiv.) en THF (3,5 ml) se añadieron formaldehído (37 % en agua, 3,5 ml, 47 mmol, 48 equiv.), TEA (800 µl, 5,75 mmol, 5,9 equiv.) y agua (3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C en irradiación de microondas durante 2,5 h. La mezcla en bruto se inactivó con agua y una solución acuosa de NH₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 97/3) para proporcionar el Compuesto 147.

15

CL-EM: PM (calc.): 543; m/z PM (obs.): 544 (M+1)

20

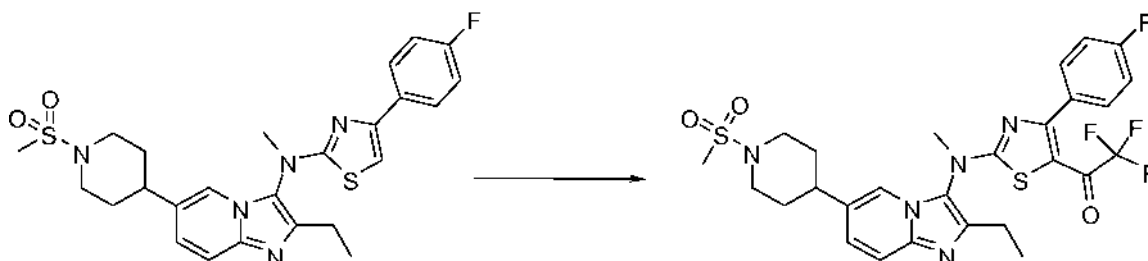
1.2.7.25. Método general F15



A una solución de derivado de tiazol (1 equiv.) en piridina a 0 °C se añade lentamente anhídrido trifluoroacético (6 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h y después se reparte entre DCM y agua. La fase orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

25

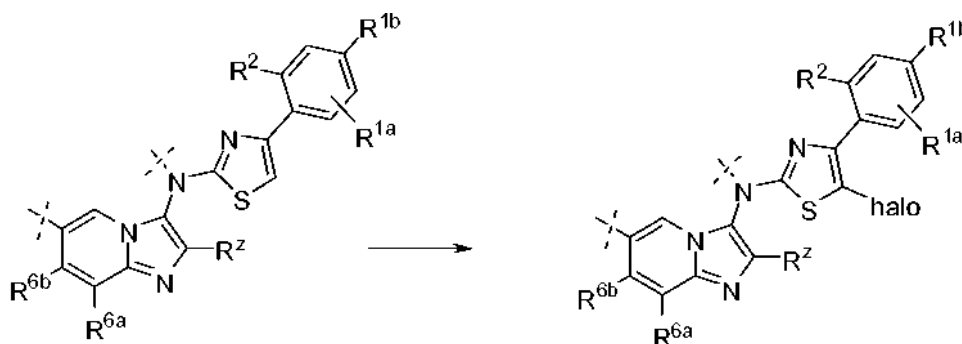
1.2.7.26. *Síntesis ilustrativa del compuesto 160: 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona*



A una solución del compuesto 80 (80 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en piridina (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (150 µl, 0,93 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el Compuesto 160.

CL-EM: PM (calc.): 609; m/z PM (obs.): 610 (M+1)

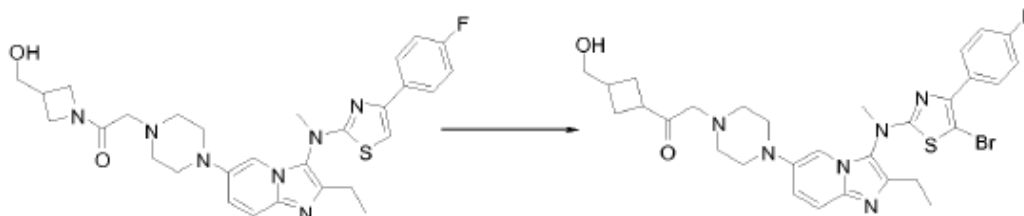
1.2.7.27. *Métodos generales F16*



1.2.7.27.1. *Método general F16a*

A una solución de derivado de tiazol (1 equiv.) en DCM se añade bromuro soportado por polímero (1,1 equiv.). La mezcla se agita vigorosamente a t.a. durante 4 h. La mezcla en bruto se filtra, el residuo se lava con DCM y MeOH. El filtrado se concentra al vacío, después se diluye con DCM, se lava una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto esperado.

1.2.7.27.2. *Síntesis ilustrativa de 2-[4-(3-[[5-bromo-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroximetil-ciclobutil)-etanona*



A una solución del compuesto 34 (200 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) en DCM (7,5 ml), se añadió bromuro soportado por polímero (1,2-1,8 mmol/g, 244 mg, 0,39 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 4 h. La mezcla en bruto se filtró, el residuo se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró al vacío, después se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto esperado.

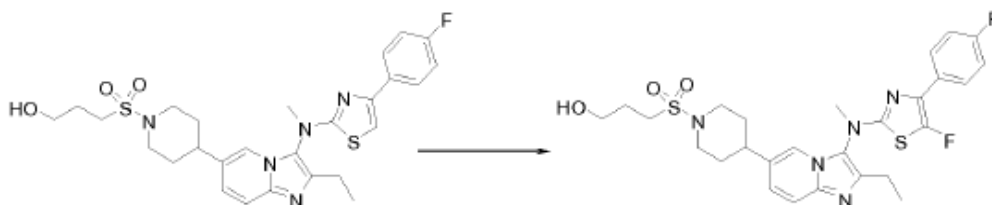
CL-EM: PM (calc.): 641 (⁷⁹Br), 643 (⁸¹Br); m/z PM (obs.): 642 (⁷⁹Br M+1), 644 (⁸¹Br M+1)

1.2.7.27.3. *Método general F16b*

A una solución de derivado de tiazol (1 equiv.) en MeCN se añade en porciones selectfluor (1,2 equiv.). La mezcla se

agita a t.a. durante 20 h a 2 días. La mezcla en bruto se concentra al vacío, el residuo se disuelve en mezcla de EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, después salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado.

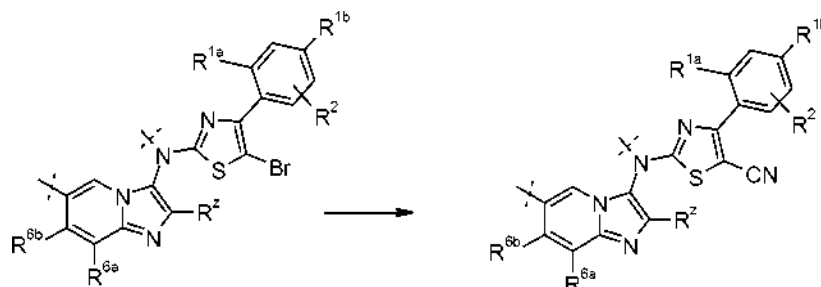
- 5 1.2.7.27.4. *Síntesis ilustrativa del compuesto 95: 3-[4-(2-Etil-3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)- tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il) -piperidin-1-sulfonil] -propan-1-ol*



- 10 A una solución del compuesto 94 (90 mg, 0,161 mmol, 1 equiv.) en MeCN (5 ml) se añadió en porciones selectfluor (69 mg, 0,194 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 días. La mezcla en bruto se concentró al vacío, el residuo se disolvió en mezcla de EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 95.

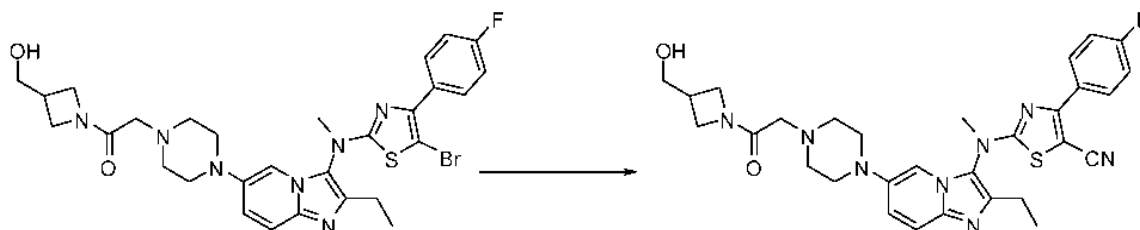
CL-EM: PM (calc.): 575; m/z PM (obs.): 576 (M+1)

1.2.7.28. *Método general F17*



- 15 A una solución del bromuro preparado anteriormente (1 equiv.) en piridina se añade cianuro de cobre (5 equiv.). La mezcla se calienta a 160 °C en irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla en bruto se inactiva con agua y una solución acuosa de NH₃ y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se separa, la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice o CL preparativa-EM para proporcionar el compuesto esperado.
- 20

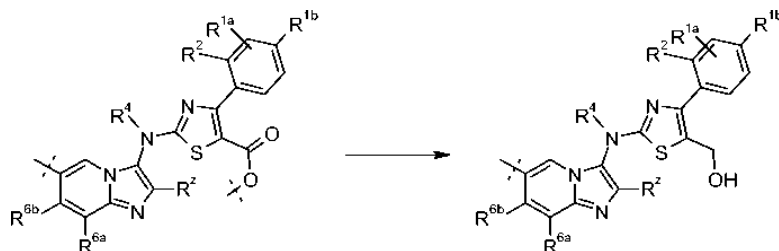
- 1.2.7.29. *Síntesis ilustrativa del compuesto 139: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo*



- 25 El derivado de bromo (128 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), obtenido mediante bromación del compuesto 34 mediante el método general F16a, se disolvió en piridina (3 ml), después se añadió cianuro de cobre (89 mg, 1 mmol, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 160 °C en irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla en bruto se inactivó con agua y una solución acuosa de NH₃ y se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el Compuesto 139.
- 30

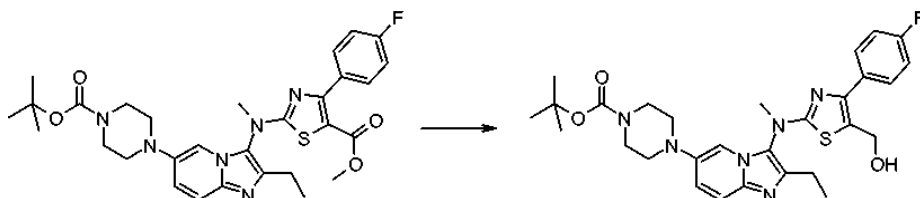
CL-EM: PM (calc.): 588; m/z PM (obs.): 589 (M+1)

1.2.7.30. Método general F18



A una solución de derivado de éster (1 equiv.) en THF anhidro a 0 °C se añade LiBH₄ (2 M en THF, 5 equiv.). La mezcla de reacción se deja calentar a t.a. y después se agita durante una noche a 80 °C. Se añade hidrato de sulfato sódico sólido y la mezcla se mantiene en agitación durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se filtra y el sólido se enjuaga con THF. El filtrado se concentra para dar el derivado de hidroximetilo que puede usarse como tal en la siguiente etapa o purificarse por cromatografía.

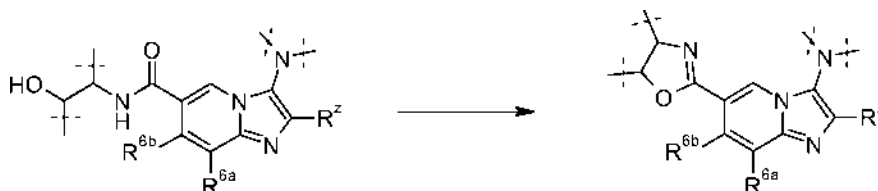
1.2.7.31. Síntesis ilustrativa de éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico



A una solución del Intermedio Gen-10-ag (723 mg, 1,22 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (12 ml) a 0 °C se añadió LiBH₄ (2 M en THF, 3 ml, 6,1 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. después se agitó durante una noche a 80 °C. Se añadió hidrato de sulfato sódico sólido y la mezcla se mantuvo en agitación durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se enjuagó con THF. El filtrado se concentró para dar el compuesto esperado usado como tal en la siguiente etapa.

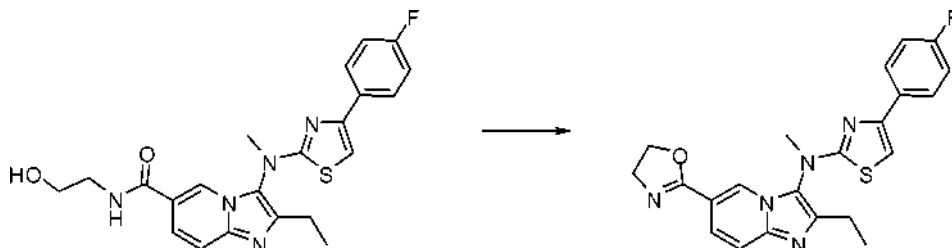
CL-EM: PM (calc.): 566; m/z (obs.): 567 (M+1)

1.2.7.32. Método general F19: Síntesis general de derivado de oxazolina



Se prepara derivado de (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico a partir del Intermedio Gen-5 (con R^y = CO₂R) y derivado de 2-etanolamina mediante los métodos sintéticos generales sucesivos F13 y F9a. Al derivado de (2-hidroxietil)-amida del ácido 3-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico preparado a partir del Intermedio Gen-5-aa con la amina deseada mediante los métodos sintéticos generales sucesivos F13 y F9a (1 equiv.) en DCM anhidro se añaden trifenilfosfina (1,5 equiv.) y DDQ (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 0,5 h y después el disolvente se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía para dar el compuesto esperado.

1.2.7.33. Síntesis ilustrativa del compuesto 240: [6-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina

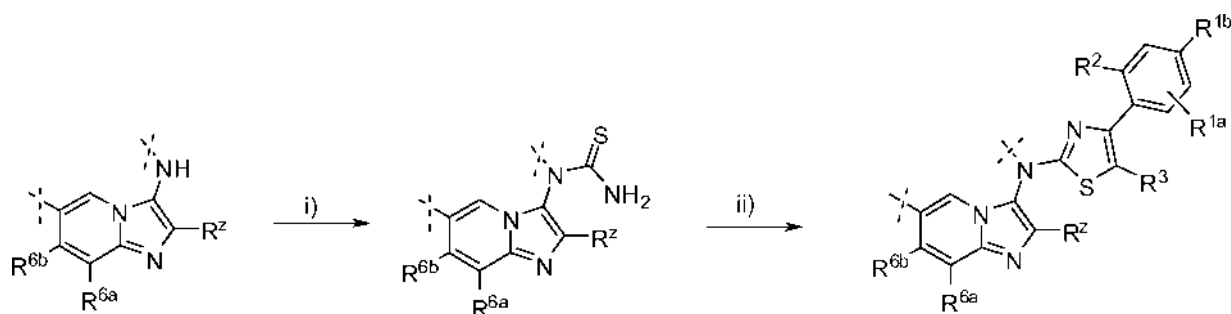


A una solución de 3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-N-(2-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-

carboxamida (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.), preparada a partir del Intermedio Gen-5-aa y etanolamina mediante los métodos sintéticos generales sucesivos F13 y F9a) en DCM (1,5 ml), se añadieron trifenilfosfina (35 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.) y DDQ (30 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH de 100/0 a 97/3) para dar el Compuesto 240.

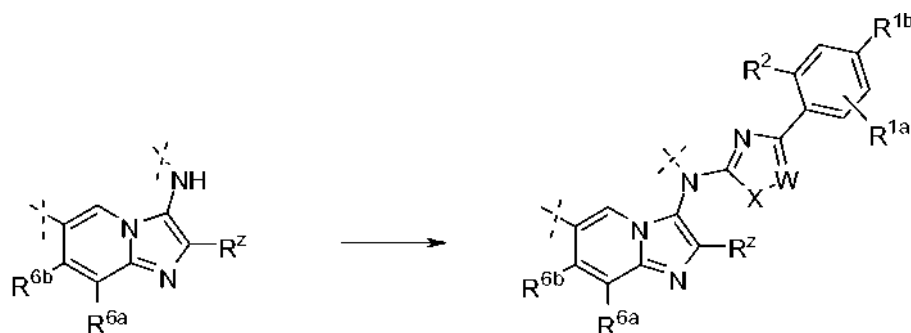
CL-EM: PM (calc.): 437; m/z (obs.): 438 (M+1)

1.2.7.34. Método general E1



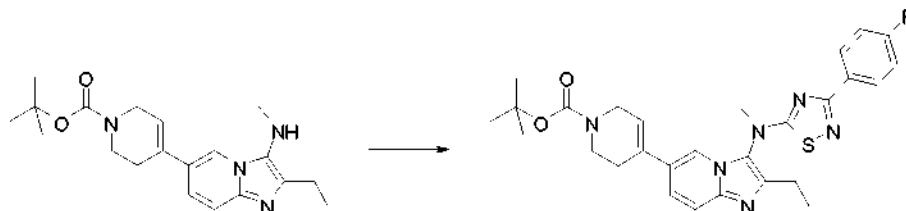
Los intermedios Gen-10 se preparan a partir de los intermedios Gen-9 de acuerdo con el método general E1 descrito previamente.

1.2.7.35. Método general E4



A una solución desgasificada previamente de derivado de halógeno heteroarilo (1 equiv.), el derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1,2 equiv.), carbonato de cesio (3 equiv.) y Xantphos (0,15 equiv.) en dioxano en una atmósfera de argón se añade Pd(OAc)₂ (0,2 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta finalización. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se reparte entre agua y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

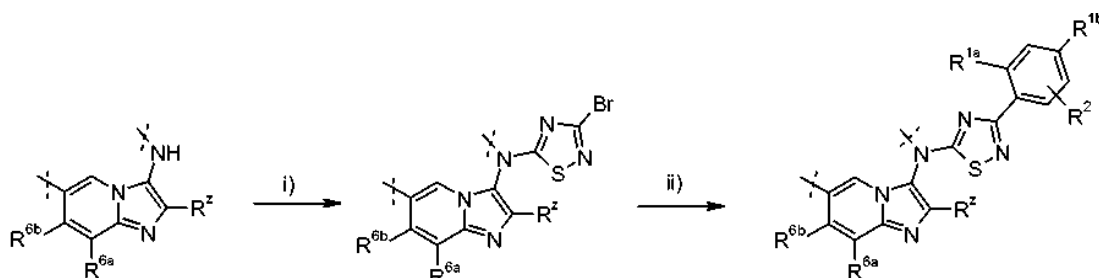
1.2.7.36. Síntesis ilustrativa de éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



A una solución desgasificada previamente de 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol (800 mg, 3,73 mmol, 1 equiv.), la amina Gen-9-c (1,57 g, 4,41 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (3,64 g, 11,2 mmol, 3 equiv.) y Xantphos (323 mg, 0,56 mmol, 0,15 equiv.) en dioxano (20 ml) en una atmósfera de argón se añadió Pd(OAc)₂ (167 mg, 0,74 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con heptano/EtOAc: de 80/20 a 40/60) para proporcionar el compuesto esperado.

CL-EM: PM (calc.): 534; m/z PM (obs.): 535 (M+1)

1.2.7.37. Método general E5



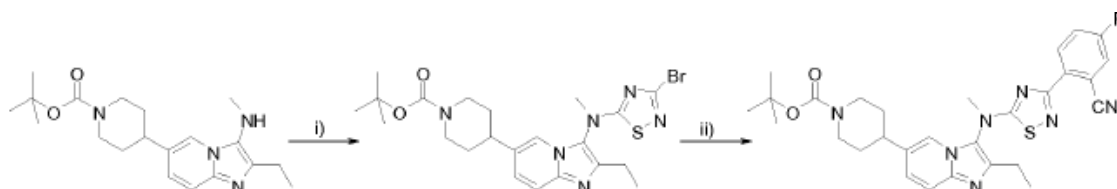
Etapa i

- 5 Una solución de derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina (1 equiv.) y 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (3,3 equiv.) en MeCN (2,5 ml) en una atmósfera de argón en un tubo cerrado herméticamente se calienta a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa ii

- 10 A una solución del derivado de bromo preparado anteriormente (1 equiv.) en una mezcla dioxano/agua en una atmósfera de argón se añaden fluoruro de cesio (2,1 equiv.), el derivado de ácido aril borónico correspondiente (1,2 equiv.) y después PdCl₂(P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂ (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 48 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se reparte entre agua y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio esperado.

1.2.7.38. Síntesis ilustrativa de éster terc-butílico del ácido 4-(3-[(2-ciano-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metilamino)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico



Etapa i

- 20 Una solución del Intermedio Gen-9-d (500 mg, 1,40 mmol, 1 equiv.) y 3-bromo-5-cloro-1,2,4- tiadiazol (917 mg, 4,61 mmol, 3,3 equiv.) en MeCN (2,5 ml) en una atmósfera de argón en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto esperado.

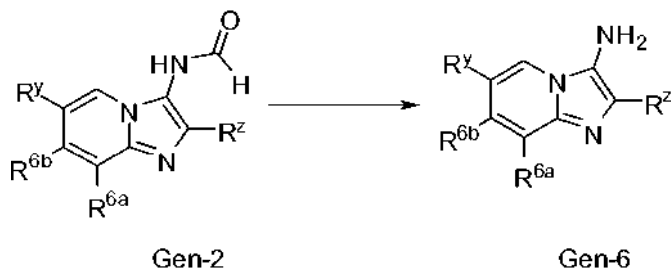
CL-EM: PM (calc.): 520 (⁷⁹Br), 522 (⁸¹Br); m/z PM (obs.): 521 (⁷⁹Br M+1), 523 (⁸¹Br M+1)

Etapa ii

- 30 A una solución de bromuro obtenido previamente en la etapa i) (120 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (1,1 / 0,68 ml) en una atmósfera de argón se añadieron fluoruro de cesio (73 mg, 0,48 mmol, 2,1 equiv.), ácido 2-ciano-4-fluorobencenoborónico, pinacol éster (69 mg, 0,28 mmol, 1,2 equiv.) y después Pd(P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂ (16 mg, 0,022 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto esperado.

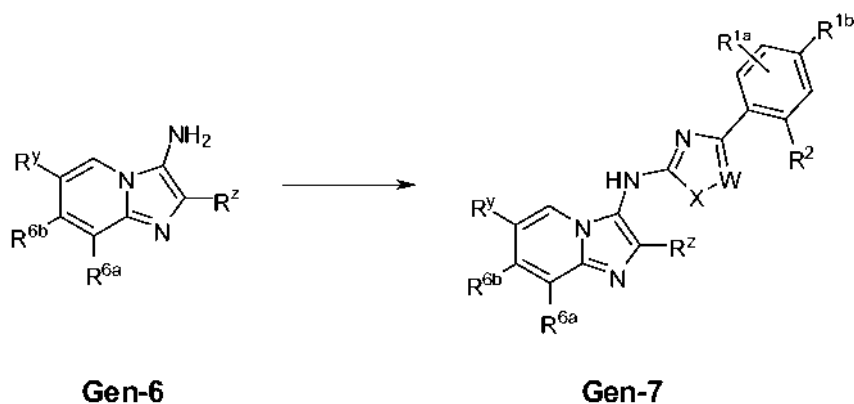
CL-EM: PM (calc.): 561; m/z PM (obs.): 562 (M+1)

1.2.8. Método general D1: Síntesis del Intermedio Gen-6



Los intermedios Gen-6 se preparan a partir de los intermedios Gen-2 de acuerdo con el método general D1 descrito previamente.

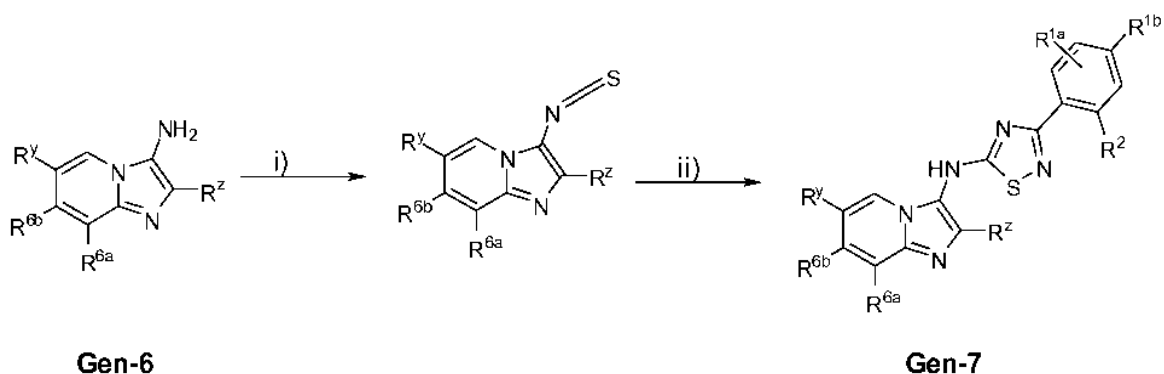
5 1.2.9. Métodos generales E1 o H1: Síntesis del Intermedio Gen-7



1.2.9.1. Método general E1

Los intermedios Gen-7 se preparan a partir de los intermedios Gen-6 de acuerdo con el método general E1 descrito previamente

10 1.2.9.2. Método general H1



Etapa i

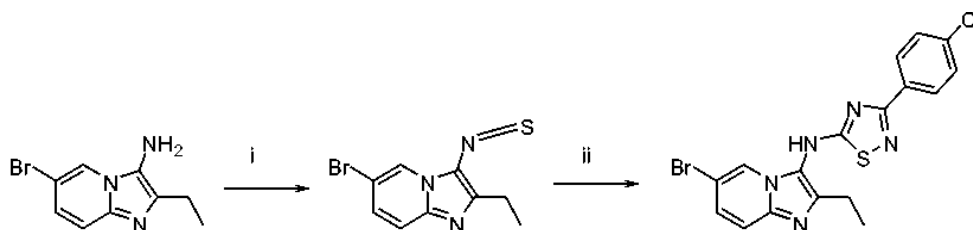
A una solución del intermedio correspondiente (1 equiv.) en DCM a 0 °C se añaden carbonato de calcio (3 equiv.) y unos pocos minutos después tiofosgeno (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 3,5 h y después se inactiva con agua. Las capas se separan. La fase acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para dar el isotiocianato esperado.

Etapa ii

A una solución del isotiocianato preparado anteriormente (1 equiv.) en DMF se añaden DIPEA (1,1 equiv.) y después el hidrocloreto de benzamidina correspondiente (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante una noche. Se añade DIAD (1,1 equiv.) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 45 min. Se continúa agitando a t.a.

durante 3 h y después se añaden agua y EtOAc. Las capas se separan. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y proporciona el Intermedio Gen-7

1.2.9.3. *Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-7-a: (6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-cloro-fenil)-1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina*



Etapa i

A una suspensión de sal hidroc্লoruro del Intermedio Gen-6-a (530 mg, 1,92 mmol, 1 equiv.) en DCM (7 ml) a 0 °C se añadieron carbonato de calcio (799 mg, 5,75 mmol, 3 equiv.) y unos pocos minutos después tiofosgeno (176 μl , 2,30 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h y después se inactivó con agua. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar isotiocianato de 6-bromo-2-etil-3-isotiocianato-imidazo[1,2-a]piridina.

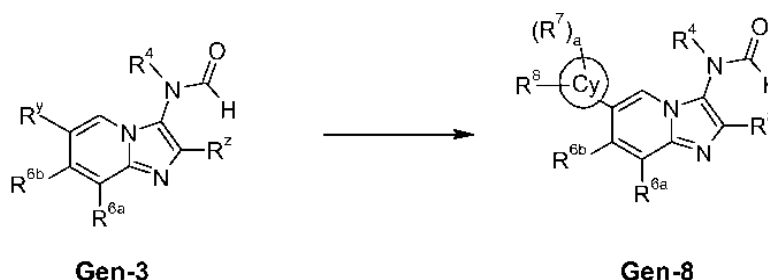
CL-EM: PM (calc.): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)

Etapa ii

A una solución del isotiocianato preparado anteriormente (305 mg, 1,08 mmol, 1 equiv.) en DMF (6 ml) se añadieron DIPEA (207 μl , 1,19 mmol, 1,1 equiv.) y después hidroc্লoruro de 4-cloro-benzamida (207 mg, 1,08 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió DIAD (236 μl , 1,19 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 45 min. La agitación se continuó a t.a. durante 3 h y después se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptano/EtOAc: de 100/0 a 50/50 después DCM/MeOH 98/2) para proporcionar el Intermedio Gen-7-a.

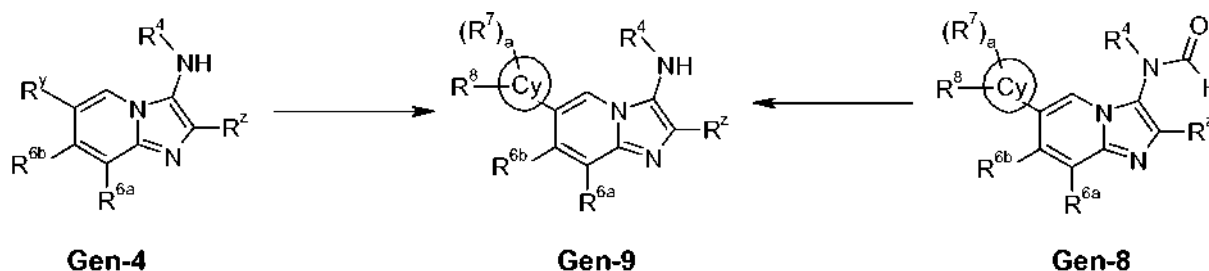
CL-EM: PM (calc.): 433 (^{79}Br), 435 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 434 (^{79}Br), 436 (^{81}Br M+1)

1.2.10. *Métodos generales F: Síntesis del Intermedio Gen-8*



Los intermedios Gen-8 se preparan a partir de los intermedios Gen-3 de acuerdo con uno o varios de los métodos generales F descritos previamente

1.2.11. *Métodos generales D y F: Síntesis del Intermedio Gen-9*

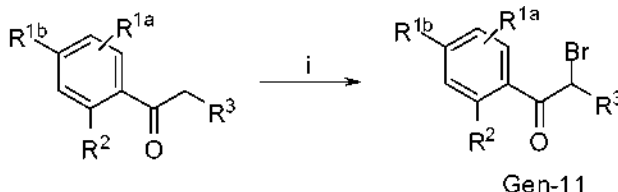


1.2.11.1. Método general D y F

Los intermedios Gen-9 se preparan a partir de los intermedios Gen-8 de acuerdo con el método general D1 y uno o varios métodos generales F descritos previamente.

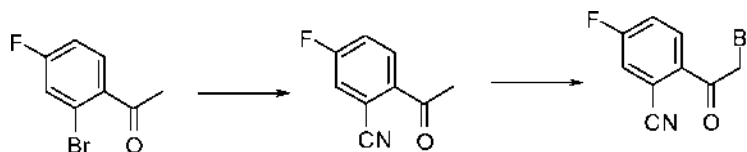
1.2.11.2. Método general F

- 5 Los intermedios Gen-9 se preparan a partir del intermedio Gen-4 de acuerdo con uno o varios de los métodos generales F descritos previamente

1.2.12. Método general G1: Síntesis general de α -halogenocetonas Gen-11

- 10 A una solución de cetona (1 equiv.) en MeCN se añade tribromuro de feniltrimetilamonio (1 equiv.). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 3 h y después se concentra al vacío. El residuo orgánico se disuelve en EtOAc y la capa orgánica se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío para dar el Intermedio Gen-11. El producto en bruto se usa directamente para la siguiente etapa sin purificación

1.2.13. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-11-a: 2-(2-Bromo-acetil)-5-fluoro-benzonitrilo



15 Etapa i

- A una solución de 1-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-etanon (3,0 g, 13,82 mmol, 1 equiv.) en DMA (150 ml) en una atmósfera de argón se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,6 g, 13,82 mmol, 1 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,26 g, 1,38 mmol, 0,1 equiv.), dppf (1,53 g, 2,76 mmol, 0,2 equiv.) y polvo de Zn (107,8 mg, 1,65 mmol, 0,12 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,4 h, después de enfriar a t.a. la mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para entregar el Intermedio 2-acetil-5-fluoro-benzonitrilo

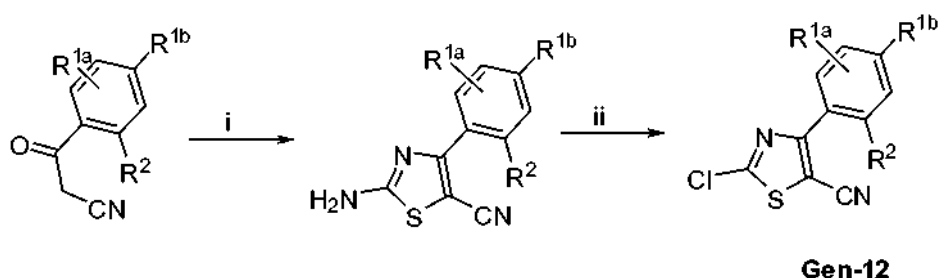
CL-EM: PM (calc.): 163; m/z PM (obs.): 164 (M+1)

Etapa ii

- 25 A una solución de 2-acetil-5-fluoro-benzonitrilo (1,52 g, 9,33 mmol, 1 equiv.) en MeCN (40 ml) se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (3,51 g, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo orgánico se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio Gen-11-a. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación

- 30 CL-EM: PM (calc.): 241 (^{79}Br), 243 (^{81}Br); m/z PM (obs.): 242 (^{79}Br M+1), 244 (^{81}Br M+1)

1.2.14. Método general G2: Síntesis general de clorotiazoles Gen-12:

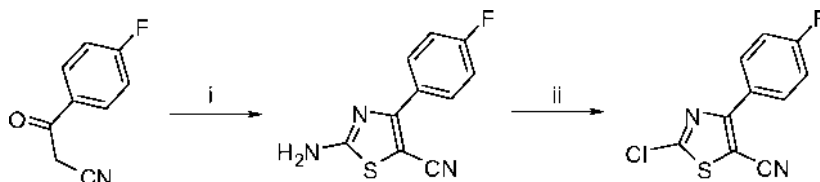


Etapas i

A una solución de derivado de benzoilacetonitrilo (1 equiv.) en EtOH se añade piridina (1 equiv.). La mezcla resultante se agita a 70 °C durante 15 min y después se enfría a t.a. Después, se añade lentamente una solución agitada previamente de tiourea (2 equiv.) y yodo (1 equiv.) en EtOH. Después de 1 h a t.a. se añade con agitación una solución fría 1 M de Na₂S₂O₃. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y finalmente se seca al vacío para proporcionar el derivado de amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo.

Etapas ii

A una solución de cloruro de cobre (II) (1,2 equiv.) en MeCN se añade gota a gota nitrito de terc-butilo (1,5 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 30 min, se introduce en porciones el amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo (1 equiv.) y se continúa agitando durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente mediante la adición de una solución 1 N de HCl. Después de 15 min de agitación, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se filtra sobre un lecho de sílice y se eluye con DCM. Los disolventes se evaporan y el residuo se tritura finalmente en heptano, se filtra y se seca para dar el Intermedio Gen-12.

1.2.15. Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-12-a 2-Cloro-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo:*Etapas i*

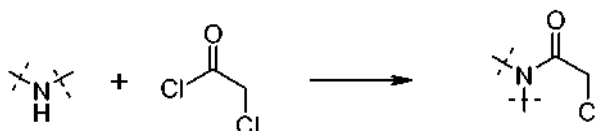
A una solución de 4-fluorobenzoyl cyanide (50 g, 306 mmol, 1 equiv.) en EtOH (600 ml) se añadió piridina (24,7 ml, 306 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 15 min y después se enfrió a t.a. Después, se añadió lentamente una solución agitada previamente de tiourea (46,7 g, 613 mmol, 2 equiv.) y yodo (77,8 g, 306 mmol, 1 equiv.) en EtOH (300 ml). Después de 1 h a t.a. se añadió con agitación una solución fría 1 M de Na₂S₂O₃ (360 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó al vacío para proporcionar 2-amino-4-(4-fluorophenyl)-thiazole-5-carbonitrile.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,26 (2 H, s), 7,97 (2 H, dd), 7,36 (2 H, t)

Etapas ii

A una solución de cloruro de cobre (II) (36,8 g, 273 mmol, 1,2 equiv.) en MeCN (500 ml) se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (40,7 ml, 342 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar a t.a. durante 30 min, se introdujo en porciones la amina obtenida previamente en la *etapa i* (50 g, 228 mmol, 1 equiv.) y se continuó agitando durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una solución 1 N de HCl (750 ml). Después de 15 min de agitación, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se filtró sobre un lecho de sílice (250 g) y se eluyó con DCM. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró finalmente en heptano, se filtró y se secó para proporcionar 2-cloro-4-(4-fluorophenyl)-thiazole-5-carbonitrile (Intermedio Gen-12-a).

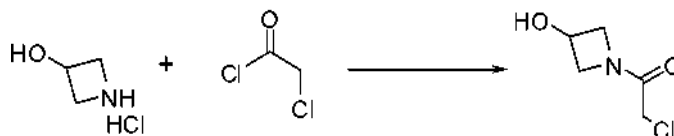
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,06 (2 H, dd), 7,46 (2 H, dd)

1.2.16. Método general G3: Síntesis general del intermedio Gen-13*1.2.16.1. Método general G3a*

A una suspensión de carbonato potásico (2,2 equiv.) en agua se añade el derivado de amina (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta disolución completa, después se diluye con DCM y se enfría a 0 °C antes de la introducción gota a gota de cloruro de cloroacetilo (1,2 equiv.) durante 30 min. Después de 2 h de agitación a t.a., la mezcla de reacción se filtra, la capa orgánica y la fase acuosa se separan y la fase acuosa se extrae tanto con DCM como con una mezcla de EtOAc/nBuOH 1:1. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y

se concentran al vacío. El residuo se suspende en acetona y se agita vigorosamente durante 20 min, se filtra y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-13

1.2.16.2. *Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-13-a: 2-Cloro-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona:*



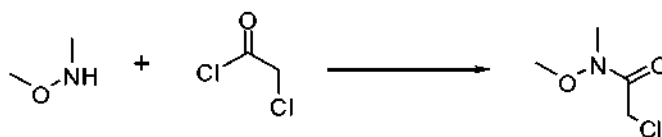
- 5 A una suspensión de carbonato potásico (13,9 g, 100 mmol, 2,2 equiv.) en agua (33,5 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxiazetidina (5 g, 45,6 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta disolución completa, después se diluyó con 33,5 ml DCM y se enfrió a 0 °C antes de la introducción gota a gota de cloruro de cloroacetilo (4,4 ml, 54,8 mmol, 1,2 equiv.) durante 30 min. Después de 2 h de agitación a t.a., la mezcla de reacción se filtró, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con una mezcla EtOAc/nBuOH 1:1 (6 x 16 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en acetona (48 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-13-a.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 4,77-4,68 (1 H, m), 4,50 (1 H, dd), 4,50 (1 H, dd), 4,32 (1 H, dd), 4,16 (1 H, dd), 3,89 (2 H, s), 2,55 (1 H, d).

15 1.2.17. *Método general G3b*

A una solución de cloruro de cloroacetilo (1 equiv.) y TEA (1,5 equiv.) en DCM a 0 °C se añade el derivado de amina (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante una noche a t.a., después se concentra al vacío. El residuo se suspende en acetona y se agita vigorosamente durante 20 min, se filtra y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-13 que se usa directamente sin purificación adicional.

20 1.2.17.1. *Síntesis ilustrativa del Intermedio Gen-13-o: 2-Cloro-N-metoxi-N-metilacetamida*

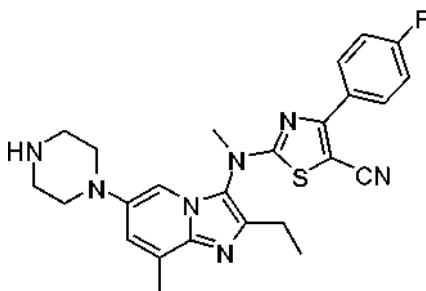


- 25 A una solución de cloruro de cloroacetilo (0,195 ml, 1,21 mmol, 1 equiv.) y TEA (0,253 ml, 1,81 mmol, 1,5 equiv.) en 3 ml de DCM a 0 °C se añadió la N,O-dimetilhidroxilamina (0,081 g, 1,33 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a., después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetona y se agitó vigorosamente durante 20 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio Gen-13-o que se usó directamente sin purificación adicional.

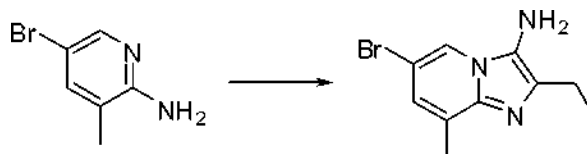
CL-EM: PM (calc.): 137 (³⁵Cl) 139 (³⁷Cl); m/z PM (obs.): 138 (³⁵Cl M+1), 140 (³⁷Cl M+1)

Ejemplo 2. Preparación de los compuestos de la invención.

- 30 2.1. **Compuesto 1:** 2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo



Etapas i: 6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina



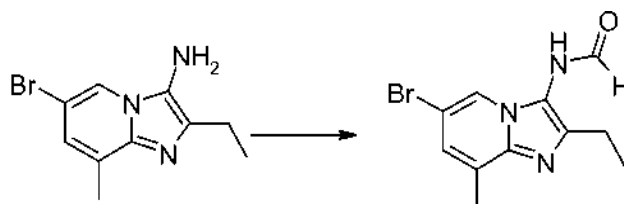
A una suspensión de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (420 g, 2,24 mol, 1 equiv.) lavada previamente antes de su uso con una solución saturada de NaHCO_3 en 1,5 l de tolueno en una atmósfera de nitrógeno se añadieron propionaldehído (248 ml, 3,36 mol, 1,5 equiv.) y 1H-benzotriazol (281 g, 2,36 mol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se agitó 4 h a t.a. antes de añadir 3,5 l de EtOH y cianuro potásico (175 g, 2,70 mol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante una noche a t.a. y 2 h a 78 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución 2,5 M de NaOH (3 l).

Este experimento se realizó en cuatro lotes con las mismas cantidades de reactivos, después, las mezclas en se combinaron entre sí y se concentraron al vacío a un pequeño volumen. El aceite restante se diluyó con EtOAc (15 l) y se lavó con una solución 2 M de NaOH (2 x 2 l). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 1 l). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se disolvió en EtOH (2 l) y se añadió cuidadosamente a una solución de cloruro de acetilo (1 l, 14,0 mol, 1,6 equiv.) en EtOH (6 l). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante una noche y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró en DCM (7 l) durante 3 días, el precipitado formado se recogió, se lavó con DCM (2 x 500 ml) y se secó para proporcionar 6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina en forma de una sal hidroccloruro.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8,70 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 4,86 (3 H, s a), 2,81 (2 H, c), 2,56 (3 H, s), 1,56 (3 H, t).

CL-EM: PM (calc.): 253 (^{79}Br) y 255 (^{81}Br); m/z (obs.): 254 (^{79}Br M+1) y 256 (^{81}Br M+1)

Etapas ii: N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida (Gen-2-d)

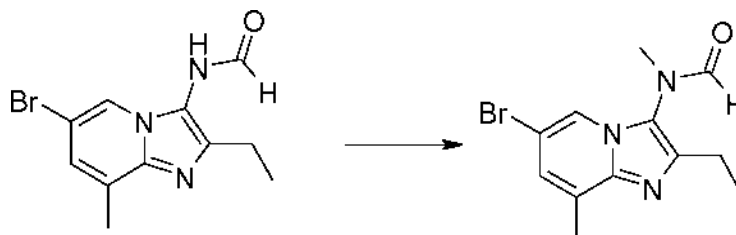


Una suspensión del último compuesto (785 g, 2,70 mol, 1 equiv.) en ácido fórmico (713 ml, 18,9 mol, 7 equiv.) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla en bruto se concentró al vacío a un volumen pequeño (aproximadamente 400 ml). El residuo se puso en agua (1 l) y una solución 3 M de NaOH (2 l), y se basificó adicionalmente con una solución saturada de NaHCO_3 hasta que cesó la formación de espuma y el pH alcanzó 8-9. Después de homogeneización durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 300 ml). Se consiguió purificación mediante disolución en una mezcla de tolueno y MeOH 3:1 (4 l) seguido de concentración al vacío. La trituración del residuo en una mezcla de 200 ml de MeOH y 5 l de DIPE, la decantación y la filtración de la suspensión resultante proporcionaron el Intermedio Gen-2-d N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)formamida.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, DMSO): presencia de 2 rotámeros 10,2 (1 H, s a, un rotámero), 8,51 (1 H, s, un rotámero), 8,36 (1 H, s, un rotámero), 8,23 (1 H, s, un rotámero), 8,11 (1 H, s, ambos rotámeros), 7,23 (1 H, s, un rotámero), 7,21 (1 H, s, un rotámero), 2,63-2,60 (2 H, m, ambos rotámeros), 2,58 (3 H, s, un rotámero), 2,56 (3 H, s, un rotámero), 1,24-1,17 (3 H, m, ambos rotámeros)

CL-EM: PM (calc.): 281 (^{79}Br) y 283 (^{81}Br); m/z (obs.): 282 (^{79}Br M+1) y 284 (^{81}Br M+1)

Etapas iii: N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida (Gen-3-e)



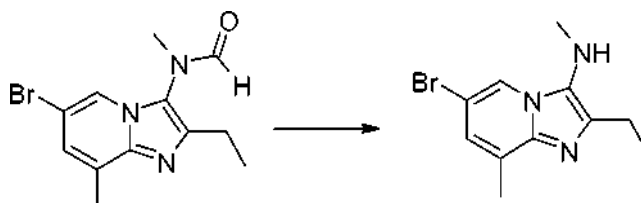
A una suspensión de formamida Gen-2-d (720 g, 2,55 mol, 1 equiv.) en 5 l de acetona se añadieron carbonato potásico (1 kg, 7,66 mol, 3 equiv.) y yoduro de metilo (700 g, 4,93 mol, 1,9 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. Después se introdujo más cantidad de yoduro de metilo (25 g, 0,18 mol, 0,07 equiv.) y la agitación se continuó durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (2 x 300 ml) y DCM (2 x 300 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (3 l) y agua (1 l). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se trituro con Et₂O (1 l) a t.a. durante 1 h, se retiró por filtración y se secó para proporcionar el Intermedio Gen-3-e.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃), presencia de 2 rotámeros, rotámero principal: 8,19 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 3,24 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃), rotámero menor: 8,49 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 2,59 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 295 (⁷⁹Br) y 297 (⁸¹Br); m/z (obs.): 296 (⁷⁹Br M+1) y 298 (⁸¹Br M+1)

Etapla iv: (6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina

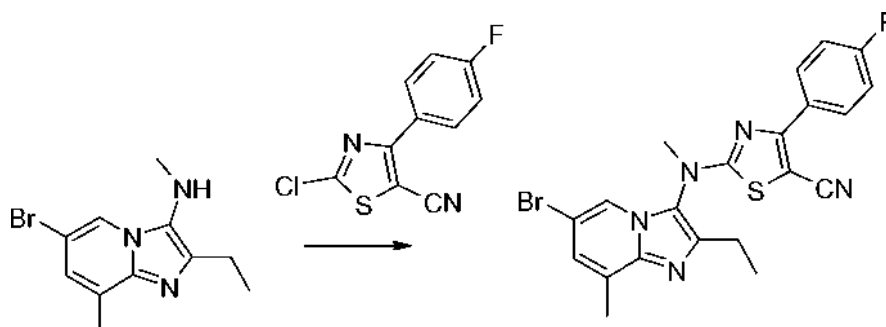


La formamida preparada anteriormente Gen-3-e (80 g, 270 mmol, 1 equiv.) se disolvió en una solución 1,25 M de HCl en MeOH (540 ml, 2,5 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante una noche. Se añadieron 270 ml de la solución 1,25 M de HCl en MeOH y se continuó agitando durante una noche. Después de 48 h, se introdujeron 70 ml adicionales de la solución 1,25 M de HCl en MeOH en la mezcla de reacción. El calentamiento se mantuvo durante una noche hasta que se completó la conversión. Después, la mezcla en bruto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (700 ml). Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ se añadió hasta que el pH alcanzó 8-9. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 300 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina Gen-4-d en forma de una base libre.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 2,84-2,78 (5 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 267 (⁷⁹Br) y 269 (⁸¹Br); m/z (obs.): 268 (⁷⁹Br M+1) y 270 (⁸¹Br M+1)

Etapla v: 2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo



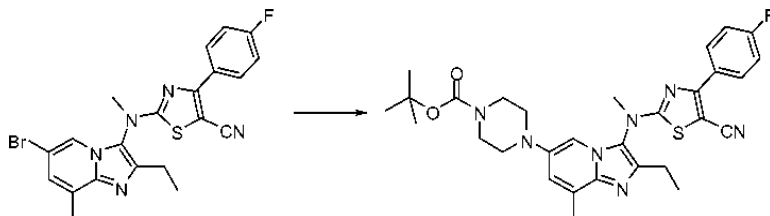
A una solución de la amina Gen-4-d (4,4 g, 16,6 mmol, 1 equiv.) en THF (44 ml) en una atmósfera de argón se añadió lentamente NaH (suspensión al 60 %, 2,0 g, 50,0 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 min y después se enfrió a 40 °C antes de añadir el clorotiazol Gen-12-a (4,74 g, 19,9 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituro en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O y MeCN. La recristalización se realizó en MeCN (180 ml) para proporcionar 2-[(6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5- carbonitrilo (Intermedio Gen-5-t).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8,15 (2 H, dd), 7,80 (1 H, s), 7,22-7,14 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,77 (2 H, c), 2,64

(3 H, s), 1,35 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z (obs.): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)

Etapa vi: Éster terc-butílico del ácido 4-(3-[[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

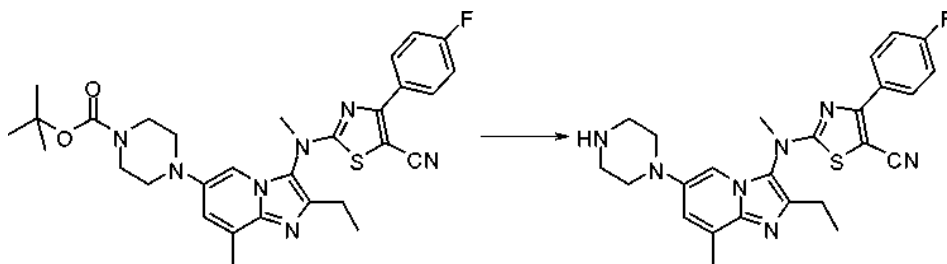


A una solución del bromuro preparado anteriormente Gen-5-t (24,2 g, 51,5 mmol, 1 equiv.) en tolueno (345 ml) en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente N-Boc piperazina (14,4 g, 77,3 mmol, 1,5 equiv.), terc-butoxido sódico (9,9 g, 103 mmol, 2 equiv.) y después JohnPhos (1,54 g, 5,15 mmol, 0,1 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,36 g, 2,58 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., el producto en bruto se filtró sobre Celpure® P65 y el residuo se lavó con agua y EtOAc. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptano/EtOAc: de 90/10 a 20/80) para proporcionar el compuesto esperado.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,16 (2 H, dd), 7,17 (2 H, t app), 6,99 (2 H, s a), 3,62-3,53 (4 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,04-2,93 (4 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,62 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,33 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 575; m/z (obs.): 576 (M+1)

Etapa vii: 2-[(2-Etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo

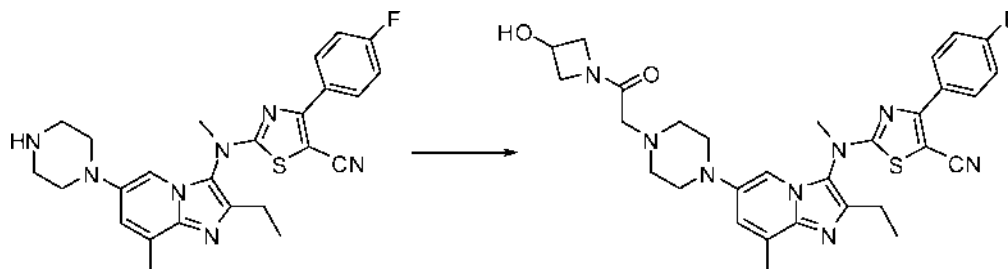


A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-[[5-ciano-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (24,4 g, 42 mmol, 1 equiv.) en MeOH (100 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en Et_2O (127 ml, 254 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Se añadió una solución 2 M de NaOH a la capa acuosa hasta que el pH alcanzó 8-9 y se realizó extracción adicional con EtOAc. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se trituroó con heptano (100 ml) a t.a. durante una noche, se retiró por filtración, se lavó con heptano y Et_2O y se secó para proporcionar el Compuesto 1.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8,17 (2 H, dd), 7,18 (2 H, t app), 6,99 (2 H, s a), 3,61 (3 H, s), 3,09-2,98 (8 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,61 (3 H, s), 1,34 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 475; m/z (obs.): 476 (M+1)

2.2. Compuesto 2: 2-[(2-Etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo



A una solución del compuesto de amina 1 (12,6 g, 27 mmol, 1 equiv.) en 100 ml de MeCN se añadieron carbonato potásico (7,3 g, 53 mmol, 2 equiv.) y Gen13-a (5,2 g, 34 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h, después se enfrió a t.a. y se agitó durante 40 h. El producto en bruto se filtró y se lavó con MeCN. Después, el precipitado recogido se suspendió en 300 ml de agua, se agitó durante 1 h, se filtró y finalmente se lavó con agua y MeCN. El sólido obtenido se secó al vacío durante 48 h para proporcionar el Compuesto 2.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)

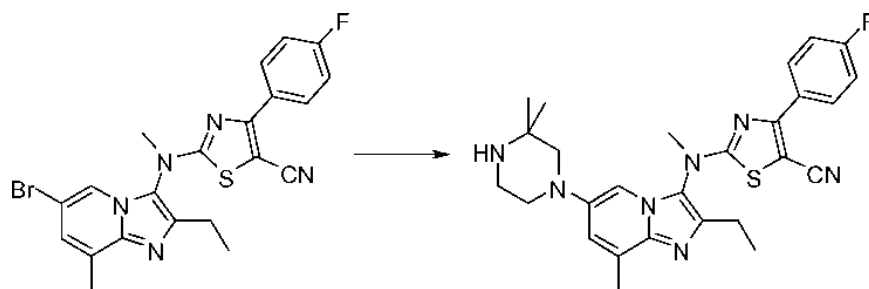
CL-EM: PM (calc.): 588; m/z (obs.): 589 (M+1)

2.3. Compuestos 3-5

Los Compuestos 3-5 listados en la tabla de compuestos se prepararon de un modo similar al compuesto 2, siguiendo el método sintético general F8 usando el Compuesto 1 y los Intermedios Gen-13-b, Gen-13-g, Gen-13-h listados en la tabla de intermedios sintéticos. Los detalles analíticos para estos compuestos y los siguientes compuestos se proporcionan en la tabla de detalles analíticos. Los detalles analíticos para intermedios sintéticos se proporcionan en la tabla de intermedios sintéticos.

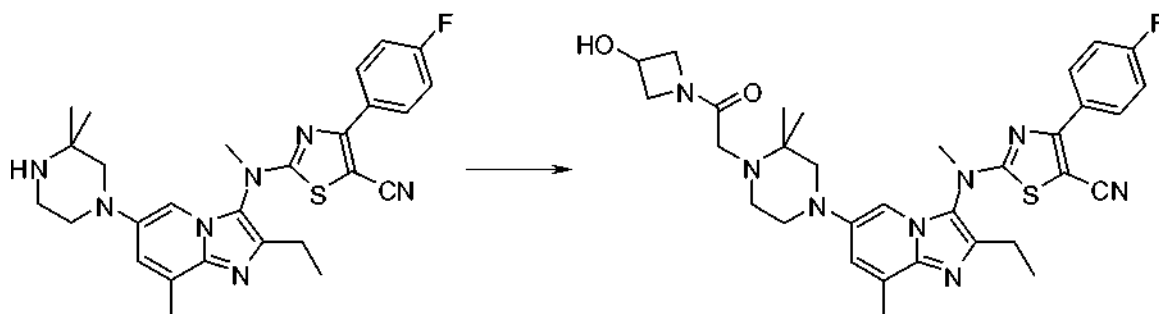
2.4. Compuesto 6: 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo

Etapas i: 2-[[6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo.



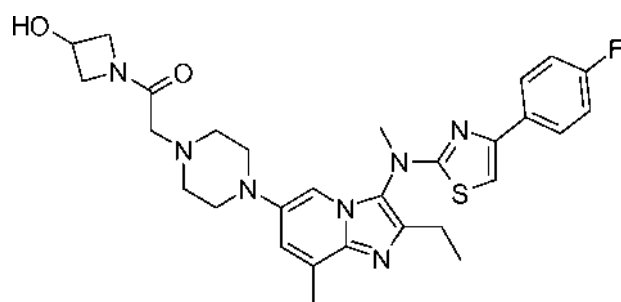
El Intermedio Gen-10-x 2-[[6-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo se prepara a partir del Intermedio Gen-5-t y 2,2-dimetilpiperazina siguiendo el método sintético general F1a.

Etapas ii: 2-[[2-Etil-6-{4-[2-(3-hidroxi-acetidin-1-il)-2-oxo-etil]-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo

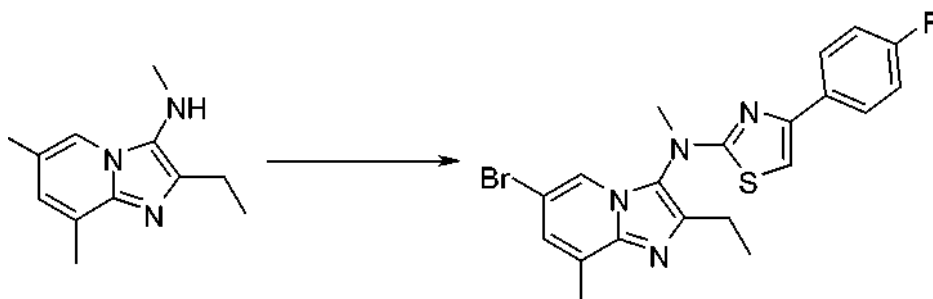


El Compuesto 6 se obtiene a partir del Intermedio Gen-10-x mediante alquilación con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8.

2.5. Compuesto 7: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi acetidin-1-il)etanona

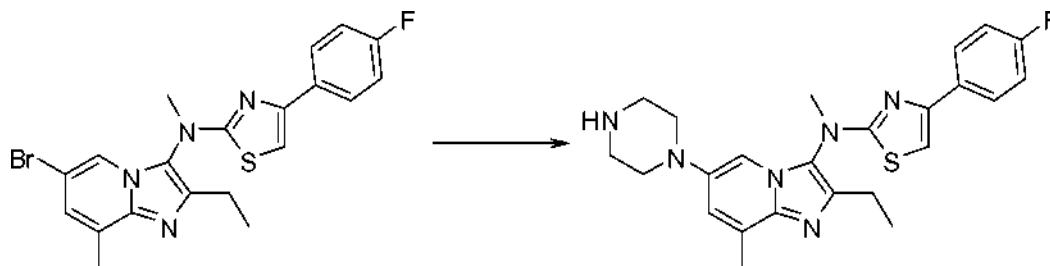


Etapa i: (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



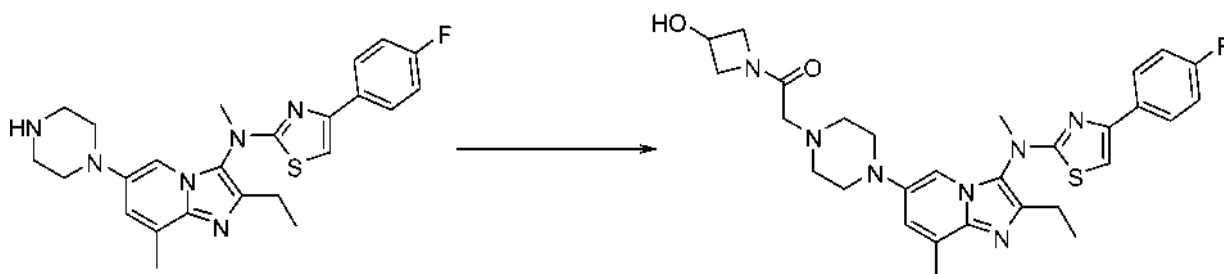
5 El Intermedio Gen-5-d (6-bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina se prepara a partir del Intermedio Gen-4-d y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona siguiendo el método sintético general E1.

Etapa ii: (2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina



El Intermedio Gen-10-n (2-etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina se prepara a partir del Intermedio Gen-5-d y piperazina siguiendo el método sintético general F1a.

10 *Etapa iii: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi azetidin-1-il)etanona*

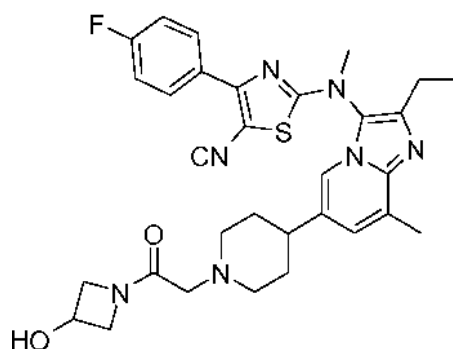


El Compuesto 7 se obtiene mediante alquilación del Intermedio Gen-10-n con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8.

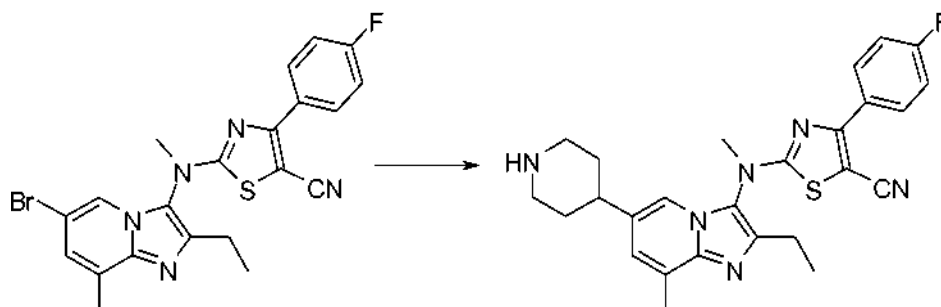
15 2.6. Compuestos 8 y 9

Los Compuestos 8-9 listados en la tabla de compuestos se preparan de un modo similar al compuesto 7 siguiendo el método sintético general F8 usando los Intermedios Gen-10-n, Gen-13-g, Gen-13-h listados en la tabla de intermedios sintéticos.

20 2.7. Compuesto 10: 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxi azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo



Etapa i) 2-[(2-etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo

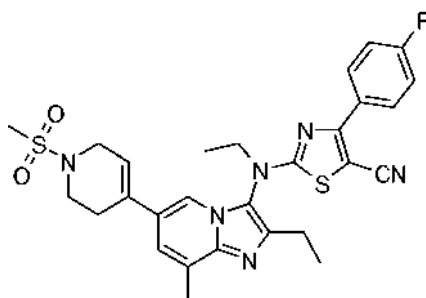


El intermedio sintético Gen-10-o 2-[(2-etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo se obtiene a partir del Intermedio Gen-5-t usando los métodos sintéticos generales F3 seguido de F5b.

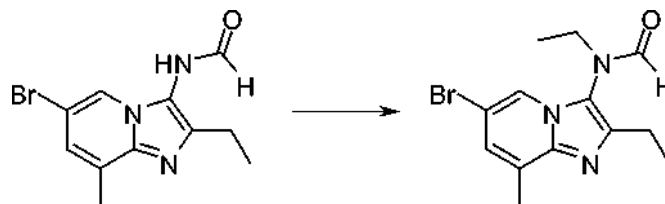
Etapa ii) 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo

Después, el Compuesto 10 se obtiene mediante alquilación del Intermedio Gen-10-o con el Intermedio Gen-13-a usando el método sintético general F8.

2.8. Compuesto 11: 2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo

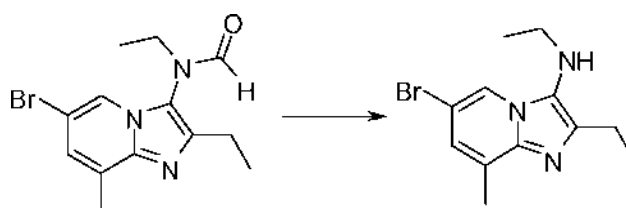


Etapa i) N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-etilformamida



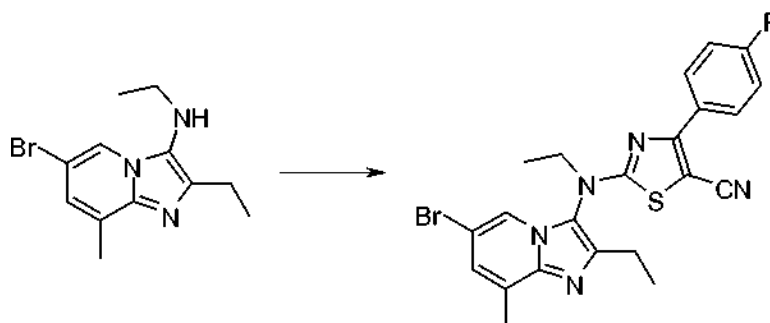
El Intermedio Gen-3-h N-(6-bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-etilformamida se prepara a partir del Intermedio Gen-2-d con yodoetano de acuerdo con el método sintético general C2.

Etapas ii)



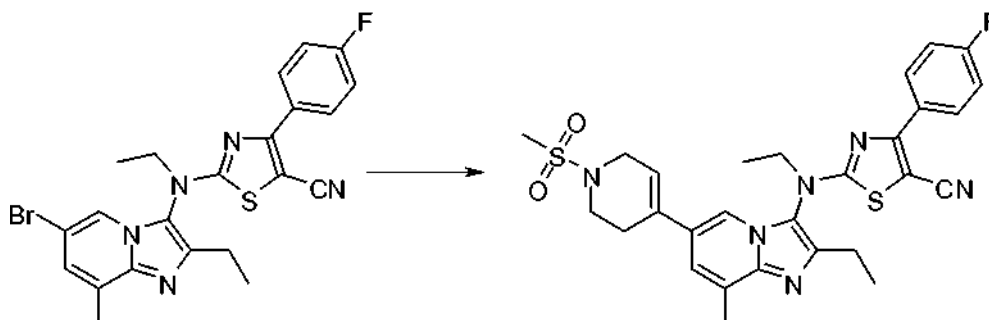
La reacción del Intermedio Gen-3-h siguiendo el método sintético general D1 proporciona el Intermedio Gen-4-h.

Etapas iii)



- 5 La reacción del Intermedio Gen-4-h con el Intermedio Gen-12-a siguiendo el método sintético general E2 proporciona el Intermedio Gen-5-h.

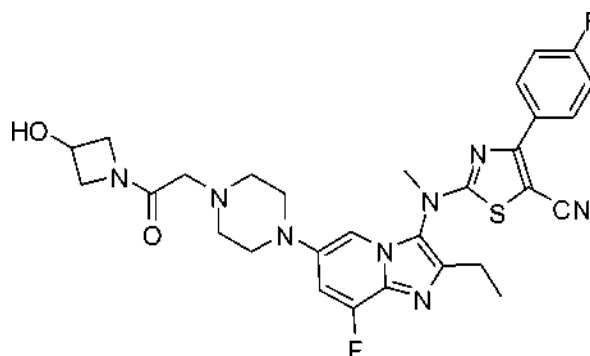
Etapas iv)

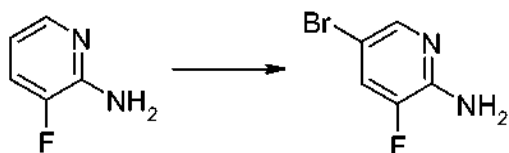


- 10 El acoplamiento de Suzuki del Intermedio Gen-5-h con 1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina siguiendo el método sintético general F2 proporciona el compuesto 11.

2.9. *Compuesto 12: 2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazín-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo*

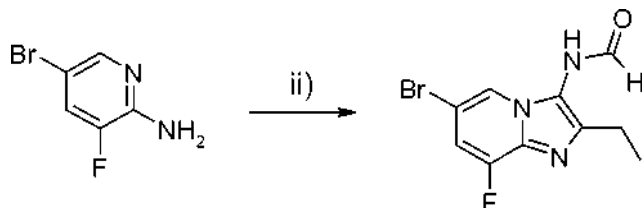
Etapas i)





El Intermedio Gen-1-a 2-amino-5-bromo-3-fluoropiridina se prepara a partir de 2-amino-3- fluoropiridina usando el método sintético general A.

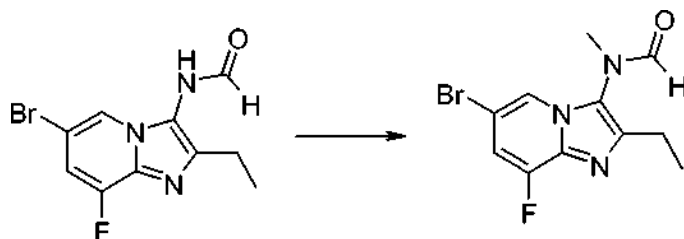
Etapas ii)



5

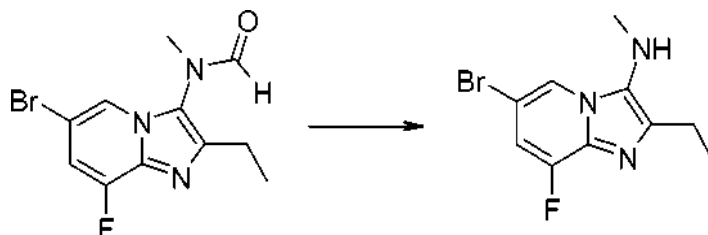
El Intermedio Gen-2-a N-(6-bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida se prepara a partir del Intermedio Gen-1-a y propionaldehído usando el método sintético general B1.

Etapas iii)



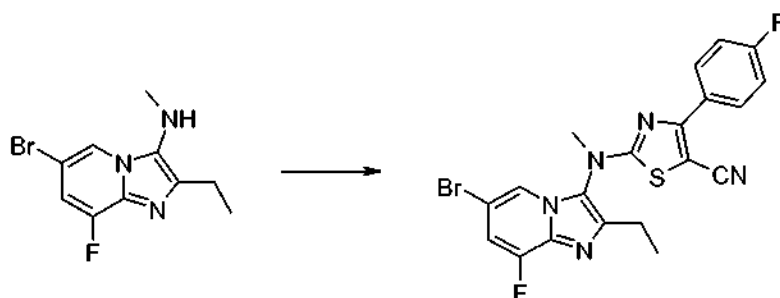
10 El Intermedio Gen-2-a se metila con yodometano siguiendo el método general C2 para dar el Intermedio Gen-3-a N-(6-bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida.

Etapas iv)



15 El grupo formilo del Intermedio Gen-3-a se retira en las condiciones del método sintético general D1 para formar el Intermedio Gen-4-a (6-bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- metil-amina.

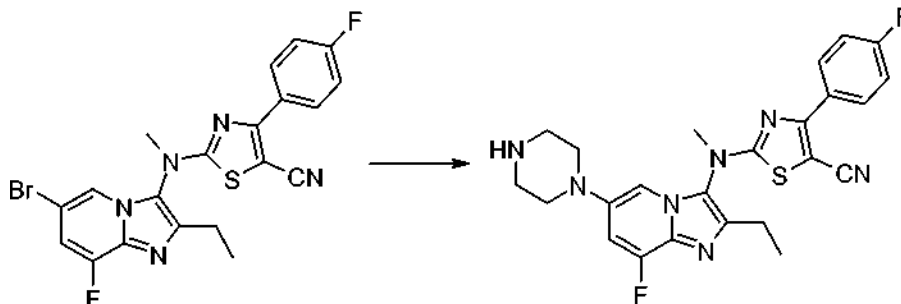
Etapas v)



La reacción del Intermedio Gen-4-a con el Intermedio Gen-12-a siguiendo el método sintético general E2

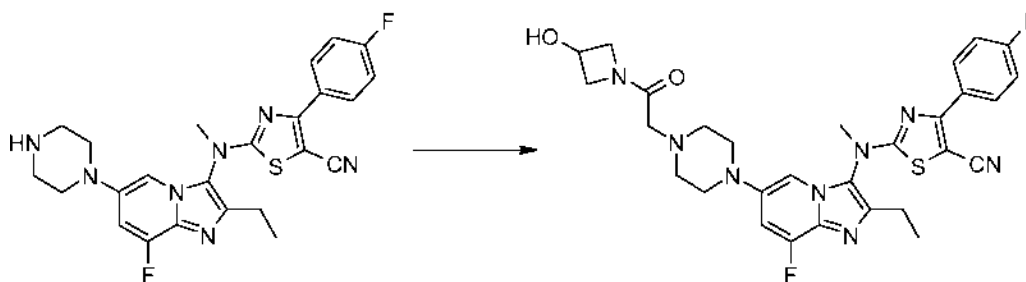
proporcionó el Intermedio Gen-5-r 2-[(6-bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo.

Etapas vi)



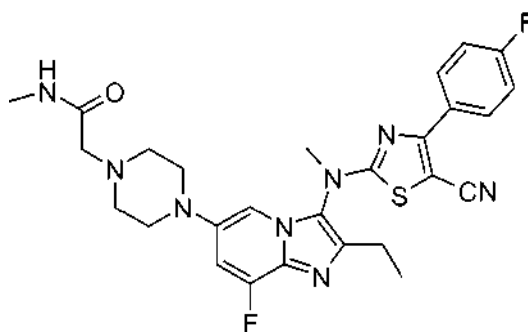
- 5 La reacción del Intermedio Gen-5-r con piperazina siguiendo el método sintético general F1a proporcionó el Intermedio Gen-10-m 2-[(2-etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo.

Etapas vii)



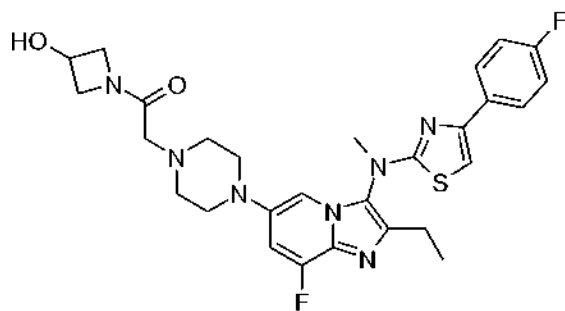
- 10 La alquilación del Intermedio Gen-10-m con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8 dio el compuesto 12.

2.10. Compuesto 13: 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida

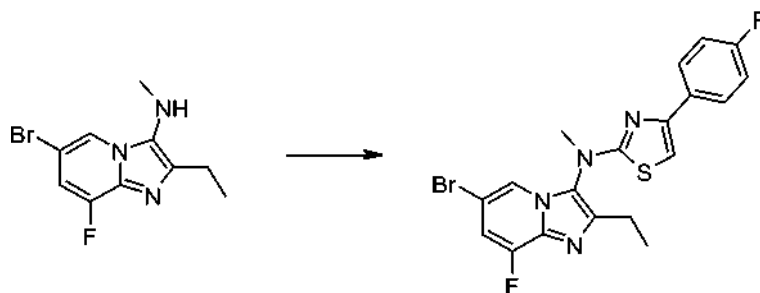


- 15 Los Compuestos 13 listados en la tabla de compuestos se preparan de un modo similar al compuesto 12 siguiendo el método sintético general F8 usando los Intermedios Gen-10-m y 2-cloro-N-metilacetamida.

2.11. Compuesto 14: 2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil) amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi azetidín-1-il)etanona

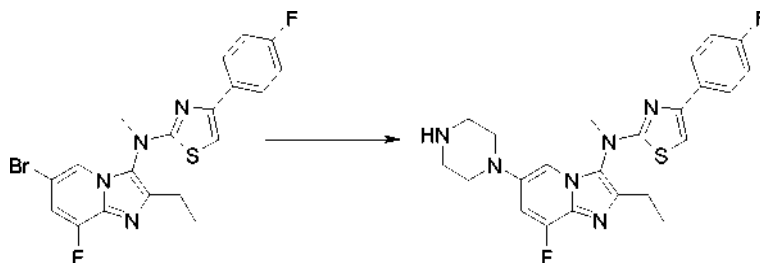


Etapa i)



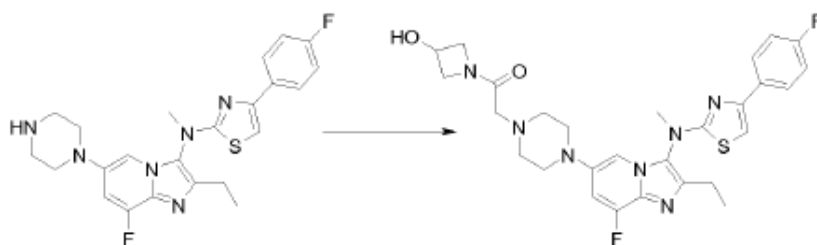
5 El Intermedio Gen-5-a (6-bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina se prepara a partir del Intermedio Gen-4-a y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona siguiendo el método sintético general E1.

Etapa ii)



El Intermedio Gen-10-1 (2-etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina se prepara a partir del Intermedio Gen-5-a y piperazina siguiendo el método sintético general F1a.

10 Etapa iii)

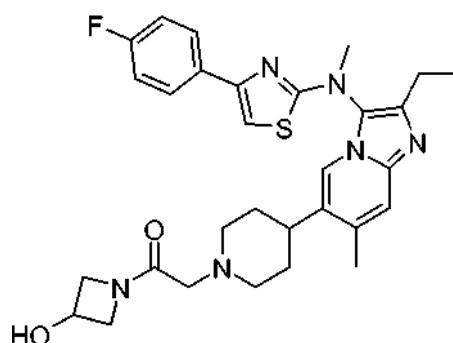


El Compuesto 14 se obtiene mediante alquilación del Intermedio Gen-10-1 con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8.

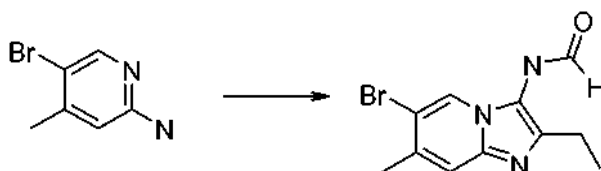
2.12. Compuestos 15-16

15 Los Compuestos 15-16 listados en la tabla de compuestos se preparan de un modo similar al compuesto 7 siguiendo el método sintético general F8 usando los Intermedios Gen-10-1, Gen-13-g, Gen-13-h listados en la tabla de intermedios sintéticos.

2.13. Compuesto 17: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi azetidin-1-il)etanona



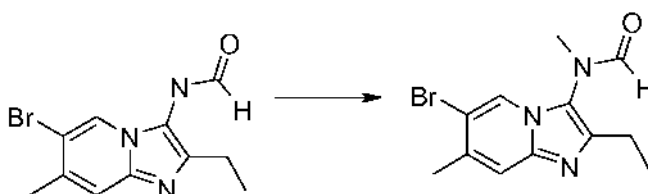
Etapa i) N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida



5

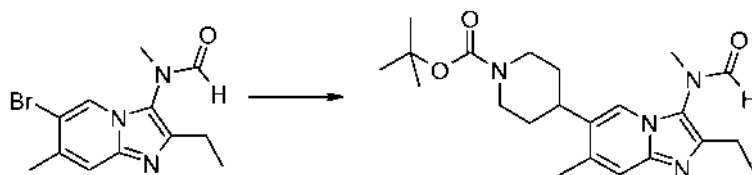
El Intermedio Gen-2-h N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida se prepara a partir de 2-amino-4-bromo-5-metilpiridina y propionaldehído siguiendo el método sintético general B1.

Etapa ii) N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida



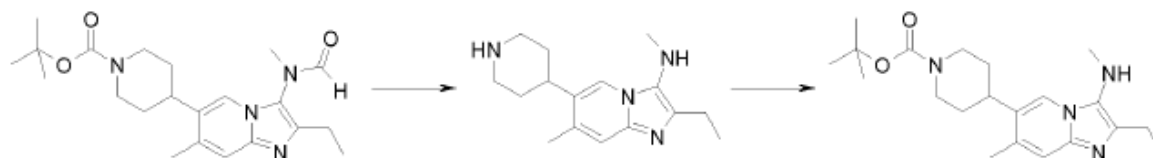
10 El Intermedio Gen-2-h se metila con yodometano siguiendo el método general C2 para dar el Intermedio Gen-3-i.

Etapa iii) Éster terc-butílico del ácido 4-[2-etil-3-(formil-metil-amino)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il] -piperidin-1-carboxílico



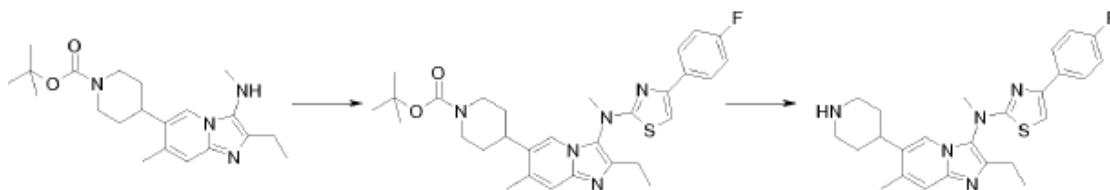
15 El acoplamiento de Negishi de Gen-3-i con un reactivo de organocinc derivado de N-boc-4-yodopiperidina siguiendo el método sintético general F3 proporcionó el Intermedio Gen-8-f.

Etapa iv) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-7-metil-3-metilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico



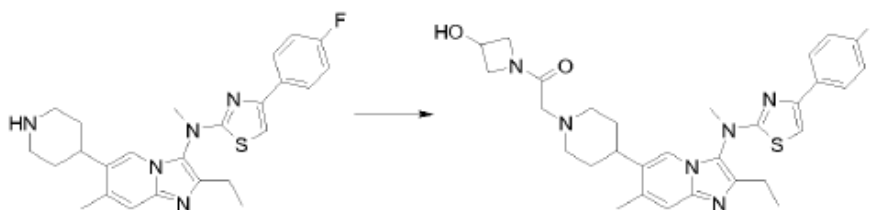
La retirada de grupos formilo y boc del Intermedio Gen-8-f y la protección de piperidina con un grupo Boc se consigue en las condiciones de los métodos sintéticos generales D1 y F7 para formar el Intermedio Gen-9-g.

Etapa v) (2-Etil-7-metil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]- metil-amina



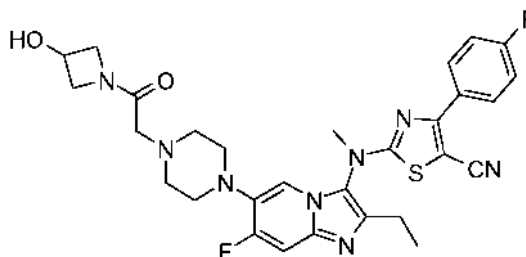
El Intermedio Gen-10-s se prepara a partir del Intermedio Gen-9-g y 2-bromo-4'- fluoroacetofenona en las condiciones del método sintético general E1 seguido de retirada de boc con el método sintético general F5b.

5 *Etapa vi) 2-[4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-7-metil-imidazo[1,2- a]piridin-6-il)-piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona*



La alquilación de Intermedio Gen-10-s con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8 dio el compuesto 17.

10 2.14. Compuesto 18: 2-[(2-Etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1- il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo

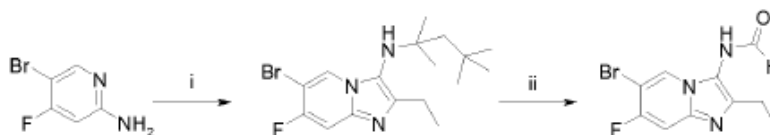


Etapa i)



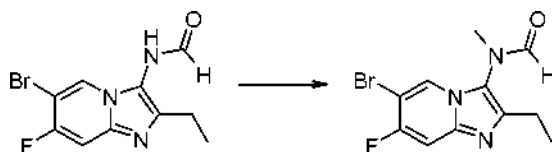
15 El Intermedio Gen-1-b se prepara a partir de 2-amino-4-fluoropiridina siguiendo el método sintético general A.

Etapa ii)



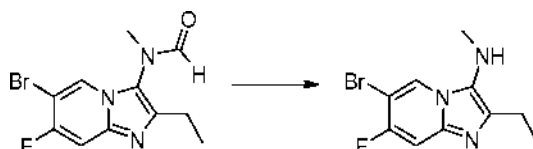
El Intermedio Gen-2-i se prepara a partir del Intermedio Gen-1-b y propionaldehído siguiendo el método sintético general B1.

Etapa iii)



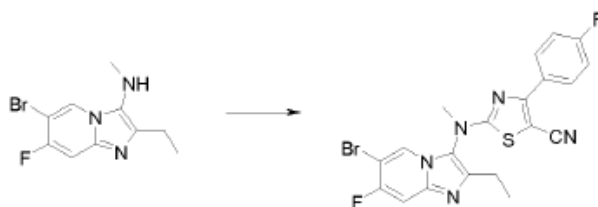
El Intermedio Gen-2-i se metila con yodometano siguiendo el método general C1 para dar el Intermedio Gen-3-j.

Etapa iv)



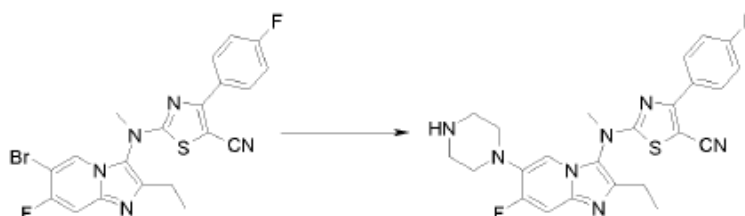
El grupo formilo del Intermedio Gen-3-j se retira en las condiciones del método sintético general D2 para formar el Intermedio Gen-4-g.

Etapa v)



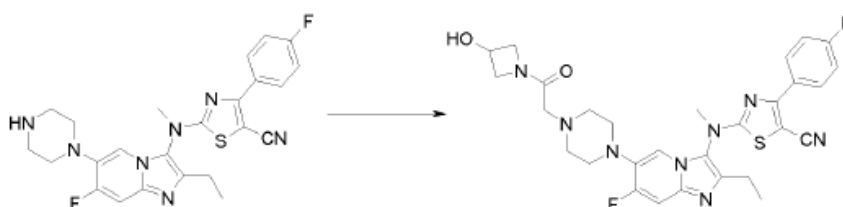
La reacción del Intermedio Gen-4-g con el Intermedio Gen-12-a siguiendo el método sintético general E2 proporcionó el Intermedio Gen-5-u.

Etapa vi)



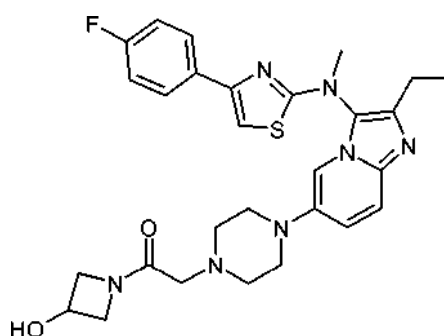
La reacción del Intermedio Gen-5-u con piperazina siguiendo el método sintético general F1a proporcionó el Intermedio Gen-10-r.

Etapa vii)

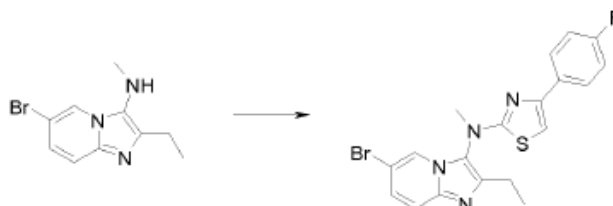


La alquilación del Intermedio Gen-10-r con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8 dio el compuesto 18.

2.15. Compuesto 24: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona

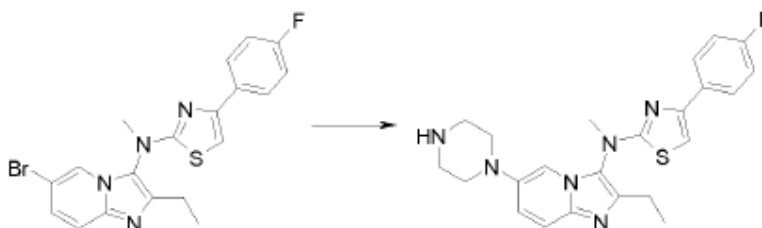


Etapas i)



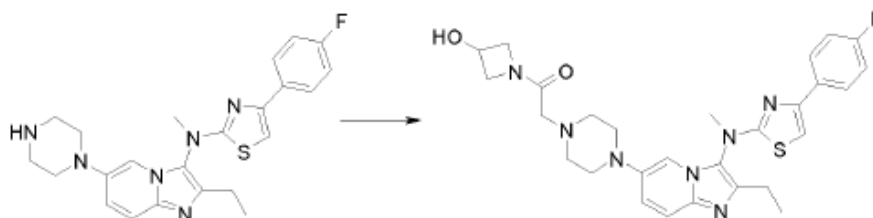
El Intermedio Gen-5-b (6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)- tiazol-2-il]-metil-amina se prepara a partir de Gen-4-b (6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- metil-amina y 2-Bromo-4'-fluoroacetofenona siguiendo el método sintético general E1.

Etapas ii)



La reacción del Intermedio Gen-5-b con piperazina siguiendo el método sintético general F1a proporcionó el Intermedio Gen-10-e 2-Etil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina.

Etapas iii)



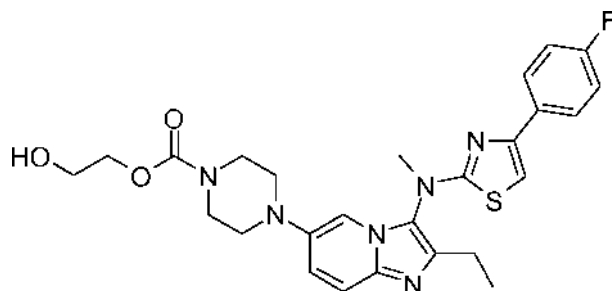
La alquilación de Intermedio Gen-10-e con el Intermedio Gen-13-a siguiendo el método sintético general F8 dio el compuesto 24.

2.16. Compuestos 25 a 41

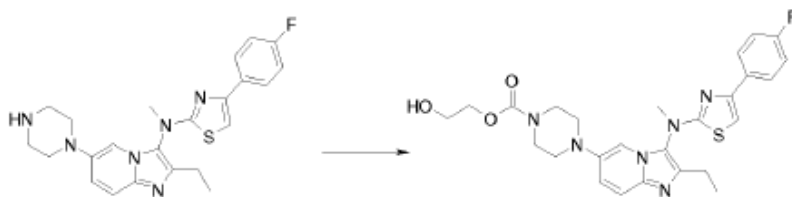
Estos compuestos listados en la Tabla II se preparan de un modo similar al compuesto 24 siguiendo el método sintético general F8 usando los Intermedios Gen-10-e y los respectivamente los Intermedios Gen-13-g, Gen-13-h, Gen-13-j, Gen-13-d, Gen-13-e, Gen-13-f, 1-(Cloroacetil)pirrolidina, Gen-13-1, 2-Cloroacetamida, Gen-13-c, 2-Cloro-N,N-dimetil-acetamida, 2-cloroacetato de etilo, 2-Cloropropionato de etilo, Cloroacetnitrilo, 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol, 2-Clorometil-oxazol, 3-(Clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

2.17. Compuesto 43: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-

carboxilato de 2-hidroxietilo



El compuesto 43 se prepararon de un modo similar al compuesto 24 hasta que el Intermedio Gen-10-e

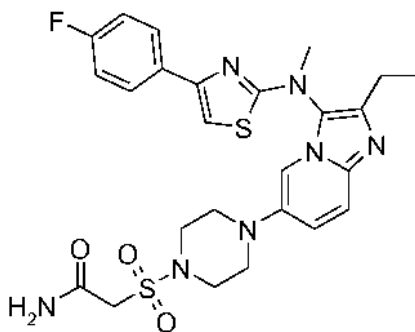


- 5 TEA (89 μ l, 0,64 mmol, 3 equiv.) y carbonato potásico (88 mg, 0,64 mmol, 3 equiv.) se añadieron a una solución de sal hidrocloreto de Gen-10-e (100 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) seguido de carbonato de etileno (28 mg, 0,32 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Después, se añadió DMF (1 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el Compuesto 43.

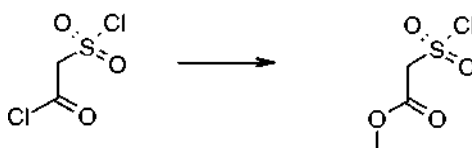
RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,50 - 7,34 (3 H, m), 7,16 - 7,05 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,17 - 4,10 (2 H, m), 3,74 - 3,67 (2 H, m), 3,68 - 3,57 (7 H, m), 3,14 - 2,98 (4 H, m), 2,69 (2 H, c), 1,30 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 524; m/z PM (obs.): 525 (M+1)

- 15 2.18. Compuesto 61: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida:

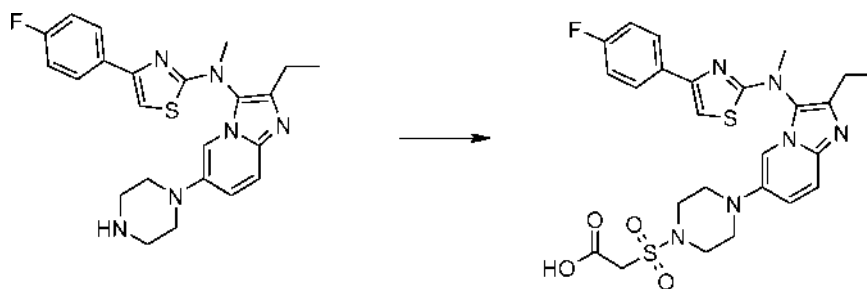


Etapa i)



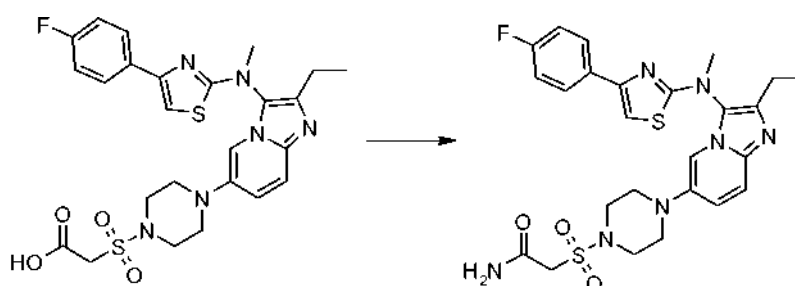
- 20 A una solución de cloruro de clorosulfonilacetilo (419 μ l, 3,955 mmol, 1 equiv.) en Et $_2$ O (4 ml), a 0 °C se añadió MeOH (160 μ l, 3,955 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, después se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido clorosulfonil-acético.

Etapa ii)



El Compuesto 60 se obtuvo por reacción del intermedio Gen-10-e con éster metílico del ácido clorosulfonil-acético siguiendo los métodos sintéticos generales F11 y F13.

5 Etapa iii)

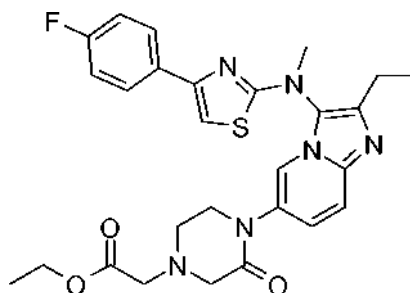


A una solución del compuesto 60 (38 mg, 0,068 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) y THF (2 ml) se añadieron HOBt (11 mg, 0,082 mmol, 1,2 equiv.) y EDC.HCl (14 mg, 0,075 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,25 h después se añadió una solución de amoníaco 7 M en MeOH (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, después se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 61.

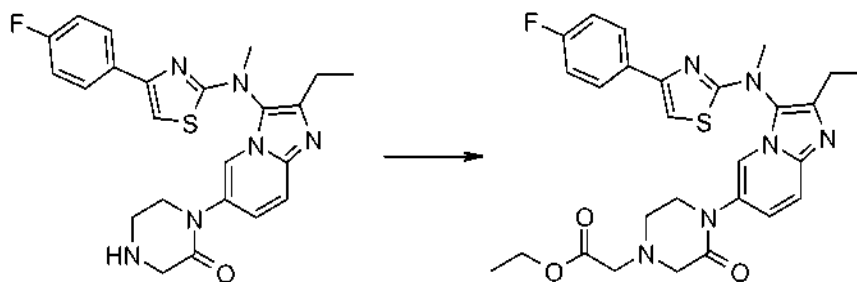
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,88 - 7,85 (2 H, m), 7,62 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,17 - 7,07 (3 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,51 (1 H, s a)NH, 5,68 (1 H, s a)NH, 3,90 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,56 - 3,51 (4 H, m), 3,18 - 3,06 (4 H, m), 2,75 (2 H, c), 1,34 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 557; m/z PM (obs.): 558 (M+1)

2.19. Compuesto 64: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo



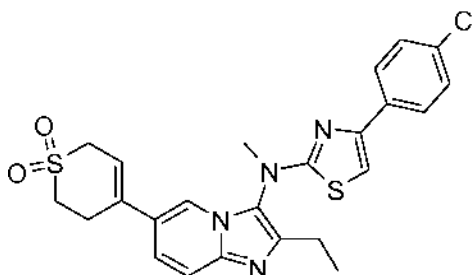
El Compuesto 64 se prepara a partir del Intermedio Gen-5-b y éster terc-butilico del ácido 3-Oxo-piperazin-1-carboxílico usando el método F4, siguiendo el método F5b para dar 1-(2-etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-2-ona (Gen-10-d).



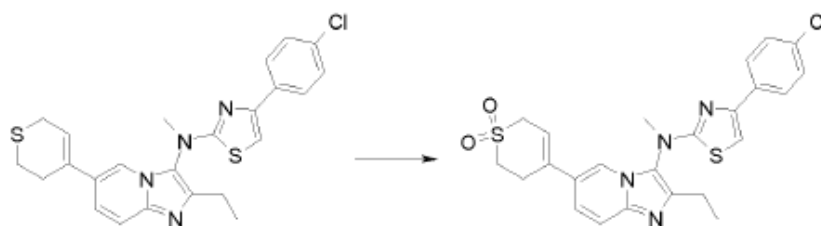
A una solución de Gen-10-d (60 mg, 0,133 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de DMF a t.a. se añadió NaH a 60 % en aceite (8 mg, 0,199 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a. después se añadió bromo acetato de etilo (0,018 ml, 0,159 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico, con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 64.

CL-EM: PM (calc.): 536; m/z PM (obs.): 537 (M+1)

2.20. Compuesto 76: 1,1-Dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano



El Compuesto 76 se prepara a partir del Intermedio Gen-5-i y 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)- 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano usando el método F2 para dar 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano (Gen-10-g).

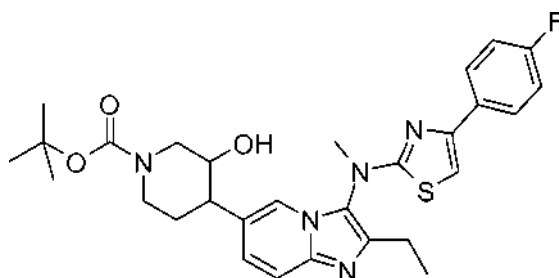


Se añadió sal de oxona tetrabutilamonio (489 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano Gen-10-g (93,5 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, después se añadió salmuera y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2) para proporcionar el Compuesto 76.

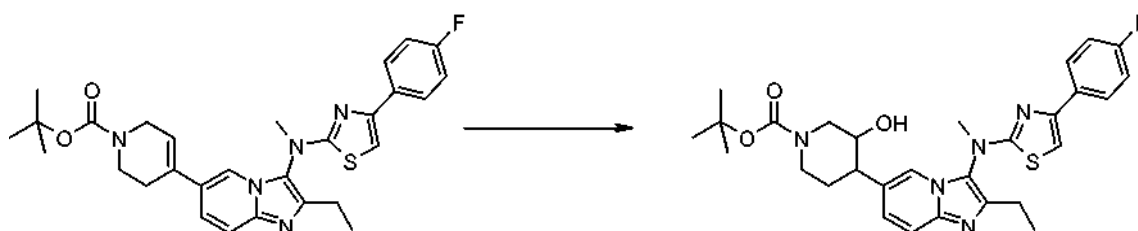
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 (1 H, s), 7,61 (1 H, d), 7,37 (2 H, d), 7,29 (1 H, d), 6,76 (1 H, s), 5,90 (1 H, t), 3,79 (2 H, s), 3,63 (3 H, s), 3,26 - 3,20 (2 H, m), 3,15 - 3,07 (2 H, m), 2,77 (2 H, c), 1,35 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 498 (³⁵Cl), 500 (³⁷Cl); m/z PM (obs.): 499 (³⁵Cl M+1), 501 (³⁷Cl M+1)

2.21. Compuesto 78: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 El Compuesto 78 se prepara a partir del Intermedio Gen-5-c y éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piperidin-1-carboxílico usando el método F2 para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H- piridin-1-carboxílico.

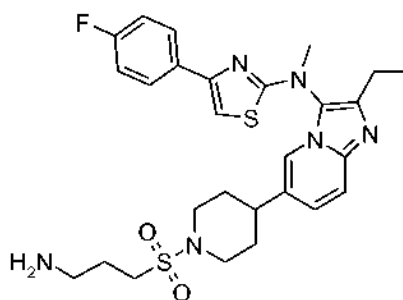


- 10 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,15 g, 0,28 mmol, 1 equiv.) en 6 ml de THF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió BH₃.THF 1 M en THF (2,81 ml, 2,81 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, después a t.a. durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron NaOH 2 M (6 ml) y H₂O₂ acuoso a 30 % (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h después se enfrió a t.a. y se retiró THF al vacío. La fase acuosa restante se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto
- 15 en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con heptano/EtOAc: de 100/0 a 40/60) para proporcionar el Compuesto 78.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8,04 (1 H, d), 7,96 - 7,92 (2 H, m), 7,65 - 7,61 (1 H, m), 7,57 - 7,54 (1 H, m), 7,10 (2 H, t), 7,03 (1 H, s), 4,37 - 4,33 (1 H, m), 4,19 - 4,16 (1 H, m), 3,75 - 3,61 (4 H, m), 2,91 - 2,78 (3 H, m), 2,73 - 2,60 (2 H, m), 1,91 - 1,66 (2 H, m), 1,52 (9 H, d), 1,39 (3H, t)

- 20 CL-EM: PM (calc.): 551; m/z PM (obs.): 552 (M+1)

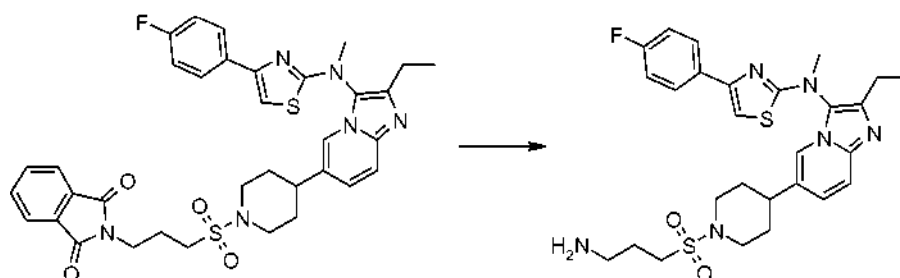
2.22. Compuesto 90: N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina



Etapas i)

- 25 La reacción del Intermedio Gen-10-c y cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonil siguiendo el método F11 después el método sintético general F12a con ftalimida proporcionó el Intermedio Gen-10-p.

Etapas ii) {6-[1-(3-Amino-propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- [4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina

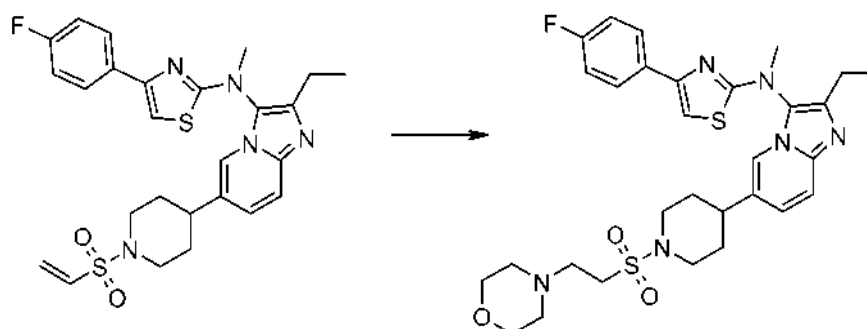


A una solución del Intermedio Gen-10-p (0,053 g, 0,077 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de EtOH a t.a. se añadió hidrato de hidrazina (0,013 ml, 0,270 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 90 °C y a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM y una solución saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH) para proporcionar el Compuesto 90.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,92 (2 H, d a), 3,61 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (1 H, m), 3,01 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,51 (1 H, m), 2,11 - 1,97 (2 H, m), 1,96 - 1,87 (2 H, m), 1,86 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 556; m/z PM (obs.): 557 (M+1)

2.23. Compuesto 91: *N*-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-*N*-metiltiazol-2-amina:

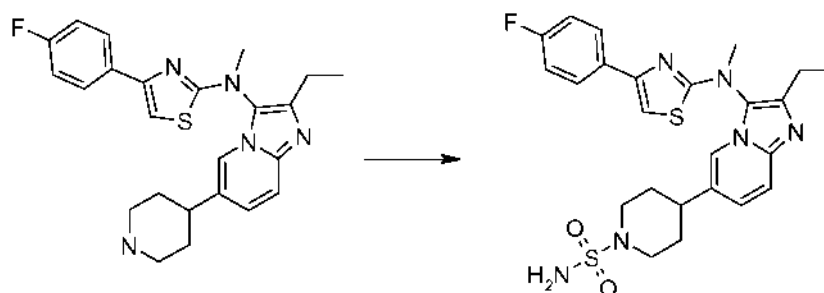


A una solución de Gen-10-y (0,026 g, 0,049 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de MeCN a t.a. se añadió morfolina (0,013 ml, 0,148 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a t.a. después se añadió bromo acetato de etilo (0,009 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4,5 h y a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 98/2) para proporcionar el Compuesto 91.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 7,99 - 7,81 (3 H, m), 7,51 (2 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,96 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,75 - 3,58 (7 H, m), 3,24 (2 H, t), 2,95 (2 H, t), 2,89 - 2,66 (5 H, m), 2,55 (4 H, s a), 1,92 (2 H, d), 1,85 - 1,67 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 612; m/z PM (obs.): 613 (M+1)

2.24. Compuesto 92: 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-sulfonamida



A una solución de Gen-10-c (0,05 g, 0,115 mmol, 1 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió sulfamida (0,039 g, 0,402

mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en irradiación de microondas durante 45 min. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 92.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 7,93 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,75 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,76 - 2,66 (5 H, m), 1,90 (2 H, d), 1,83 (2 H, dc), 1,32 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 514; m/z PM (obs.): 515 (M+1)

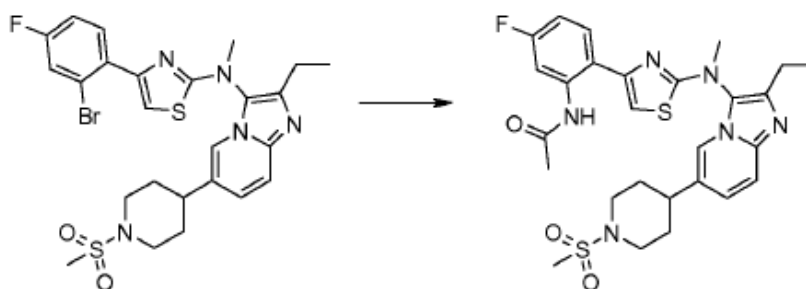
2.25. Compuesto 105: 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona

A una solución del Compuesto 104 (0,06 g, 0,11 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de THF a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota MeLi 1,6 M en Et₂O (0,1 ml, 0,16 mmol, 1,45 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después se calentó hasta t.a. y se agitó durante 4 d. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 105.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 7,96 (1 H, s), 7,69 - 7,60 (2 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,23 (2 H, t), 3,85 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 2,91 - 2,81 (5 H, m), 2,80 - 2,68 (3 H, m), 2,00 (3 H, s), 1,99 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 555; m/z PM (obs.): 556 (M+1)

2.26. Compuesto 106: N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida

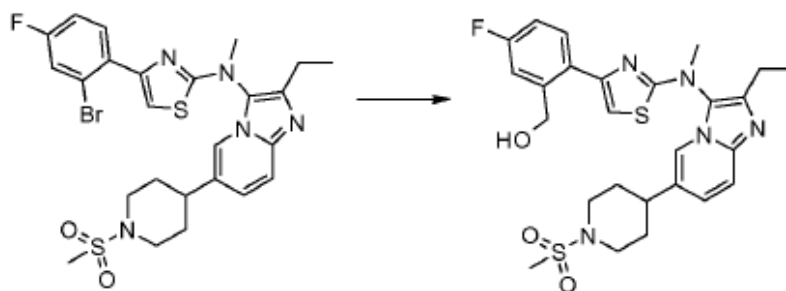


Al Intermedio Gen-10-al (0,07 g, 0,118 mmol, 1 equiv.), acetamida (0,009 g, 0,141 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (0,054 g, 0,165 mmol, 1,4 equiv.), Xantphos (0,010 g, 0,017 mmol, 0,15 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (0,006 g, 0,006 mmol, 0,05 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de argón se añadió dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró sobre Celpure® P65 y el residuo se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH) para proporcionar el Compuesto 106.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,56 (1 H, s), 8,43 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd), 7,22 (1 H, d), 6,84 - 6,73 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,87 - 2,71 (7 H, m), 2,71 - 2,54 (1 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 570; m/z PM (obs.): 571 (M+1)

2.27. Compuesto 107: (2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol

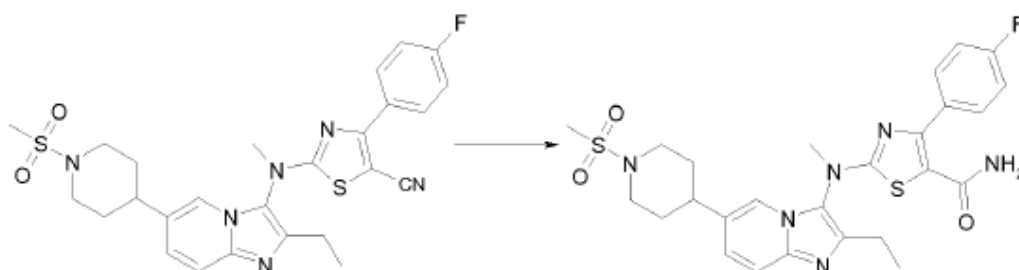


A una solución del Intermedio Gen-10-al (0,050 g, 0,084 mmol, 1 equiv.) en 0,84 ml de THF a -78 °C en una atmósfera de argón se añadió gota a gota iPrMgCl.LiCl 1,3 M en THF (0,32 ml, 0,421 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó de -78 °C a 0 °C durante 1 h, después se añadió iPrMgCl.LiCl 1,3 M en THF (0,32 ml, 0,421 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 1,5 h. En este punto, se añadió paraformaldehído (0,025 g, 0,843 mmol, 10 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y después se filtró sobre celite. Las dos fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 107.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,53 (1 H, dd), 7,17 (2 H, td), 7,05 (1 H, td), 6,64 (1 H, s), 4,60 (2 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,87 - 2,59 (8 H, m), 2,05 - 1,76 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 543; m/z PM (obs.): 544 (M+1)

2.28. Compuesto 137: 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida

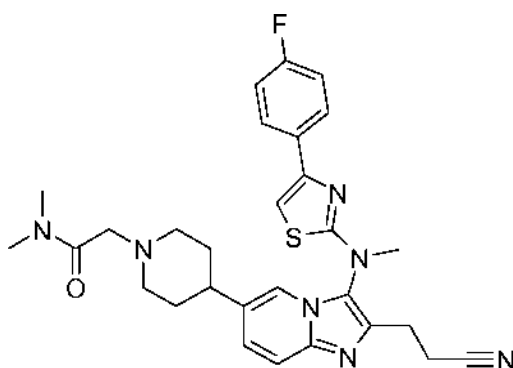


Una solución de del compuesto 136 (0,050 g, 0,093 mmol, 1 equiv.) en H₂SO₄ (208 µl, 3,90 mmol, 42 equiv.) se agitó a t.a. durante una noche. Después, se añadió agua a la mezcla acuosa de reacción y la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. El producto en bruto se filtró y se lavó dos veces con agua. El sólido obtenido se secó al vacío durante 48 h para proporcionar el Compuesto 137.

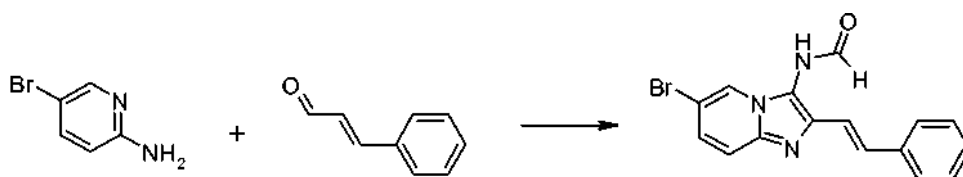
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,10 (1 H, s), 7,75 (2 H, t), 7,54 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,25 (2 H, t), 3,68 (2 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (2 H, s) NH₂, 2,89 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,63 (2 H, c), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,81 - 1,71 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 556; m/z PM (obs.): 557 (M+1)

2.29. Compuesto 174: 2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

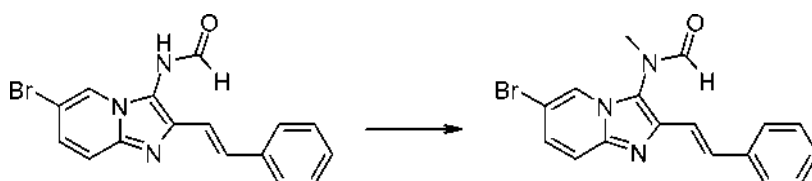


Etapa i)



5 La reacción de 2-amino-5-bromo-piridina con Z-cinamaldehído de acuerdo con el método general B1 proporcionó el Intermedio Gen-2-g (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida.

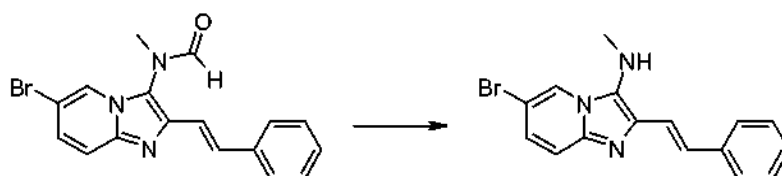
Etapa ii)



La metilación del Intermedio Gen-2-g siguiendo el método general C1 condujo al Intermedio Gen-3- g (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metilformamida.

10 CL-EM: PM (calc.): 355 (^{79}Br), 357 (^{81}Br); m/z (obs.): 356 ($^{79}\text{Br M}+1$), 358 ($^{81}\text{Br M}+1$)

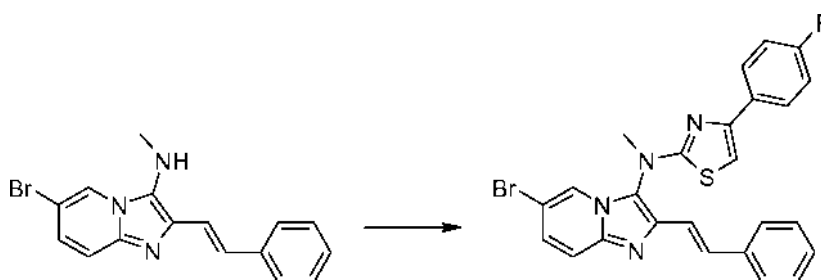
Etapa iii)



La desformilación del Intermedio Gen-3-g se realiza de acuerdo con el método D1 para dar el Intermedio Gen-4-f (E)-6-bromo-N-metil-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina.

15 CL-EM: PM (calc.): 327 (^{79}Br), 329 (^{81}Br); m/z (obs.): 328 ($^{79}\text{Br M}+1$), 330 ($^{81}\text{Br M}+1$)

Etapa iv)

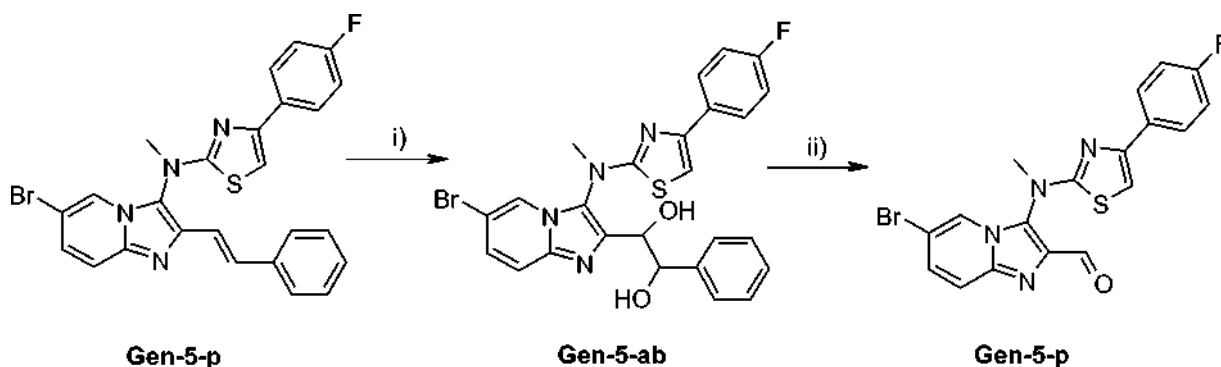


El Intermedio Gen-4-f se hace reaccionar con 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona de acuerdo con el método general E1

para conducir al Intermedio Gen-5-p (E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina.

CL-EM: PM (calc.): 504 (^{79}Br), 506 (^{81}Br); m/z (obs.): 505 (^{79}Br M+1), 507 (^{81}Br M+1)

Etapa v)



Etapa i)

A una solución del Intermedio Gen-5-p (16,2 g, 32,1 mmol, 1 equiv.) en DCM (500 ml) enfriado a 3 °C se añadió tetraóxido de osmio (en t-BuOH, 14,6 g, 1,44 mmol, 0,045 equiv.). Se añadió 4-óxido de N-metilmorfolina (8,6 g, 63,6 mmol, 2 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación. Después de 20 min, se añadió una porción adicional de 4-óxido de N-metilmorfolina (4,3 g, 31,8 mmol, 1 equiv.), esta operación se realizó 7 veces (hasta que se observó la conversión completa del material de partida). La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH de 99,5/0,5 a 95/5) para dar el Intermedio Gen-5-q (6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído) y Gen-5-ab 1-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-feniletano-1,2-diol.

Gen-5-q CL-EM: PM (calc.): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (obs.): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

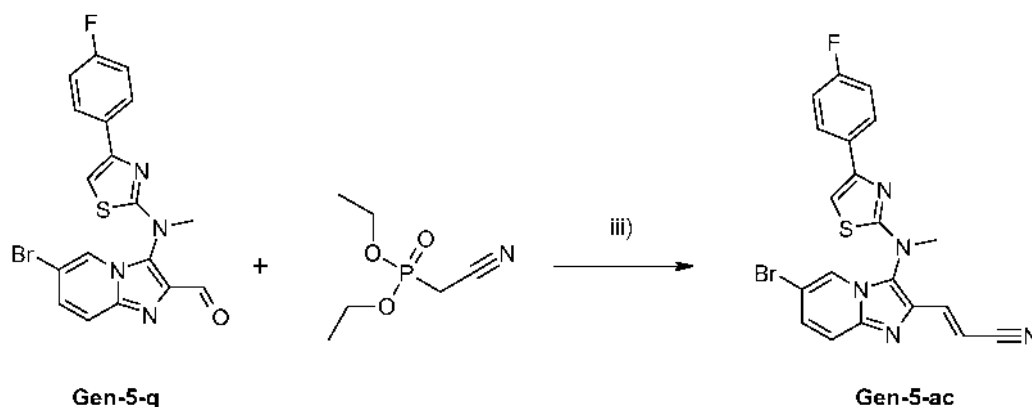
Gen-5-ab CL-EM: PM (calc.): 538 (^{79}Br), 540 (^{81}Br); m/z (obs.): 539 (^{79}Br M+1), 541 (^{81}Br M+1)

Etapa ii)

Una solución de 1-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-feniletano-1,2-diol (Gen-5-ab) (10,8 g, 20 mmol, 1 equiv.) en DCM (500 ml) se enfrió a -4 °C. Se añadió tetraacetato de plomo (secado antes de su uso, 13,3 g, 30 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó a -4 °C durante 0,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (500 ml). La mezcla se filtró y las capas en el filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50) para dar una cantidad adicional del Intermedio Gen-5-q 6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído.

CL-EM: PM (calc.): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (obs.): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1)

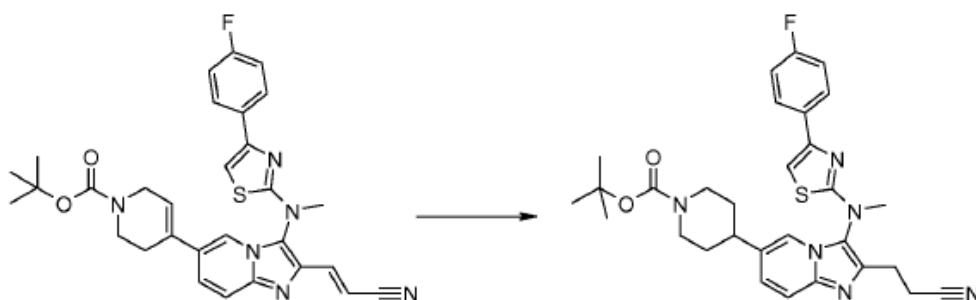
Etapa iii)



Se añadió hidruro sódico (al 60 % en suspensión de aceite, 55,2 mg, 1,38 mmol, 1,15 equiv.) a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (234 mg, 1,32 mmol, 1,1 equiv.) en THF anhidro (5 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después se enfrió a -78 °C. El Intermedio Gen-5-q (518 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF anhidro (10 ml) se añadió con una bomba de jeringa a una tasa de 60 ml/h. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptanos/EtOAc de 70/30 a 65/35) para dar 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acrilonitrilo (Gen-5-ac).

10 CL-EM: PM (calc.): 453 (⁷⁹Br), 455 (⁸¹Br); m/z (obs.): 454 (⁷⁹Br M+1), 456 (⁸¹Br M+1)

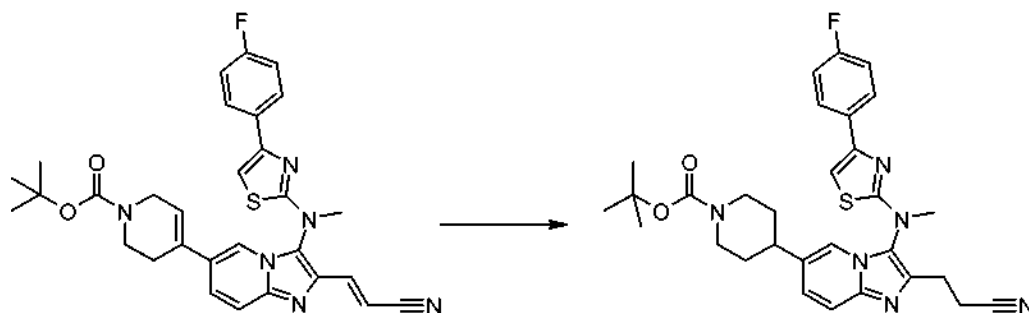
Etapas vii)



El acoplamiento de Suzuki de 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acrilonitrilo (Gen-5-ac) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método general F2 proporcionó 4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

15 CL-EM: PM (calc.): 556; PM (obs.): 557 (M+1)

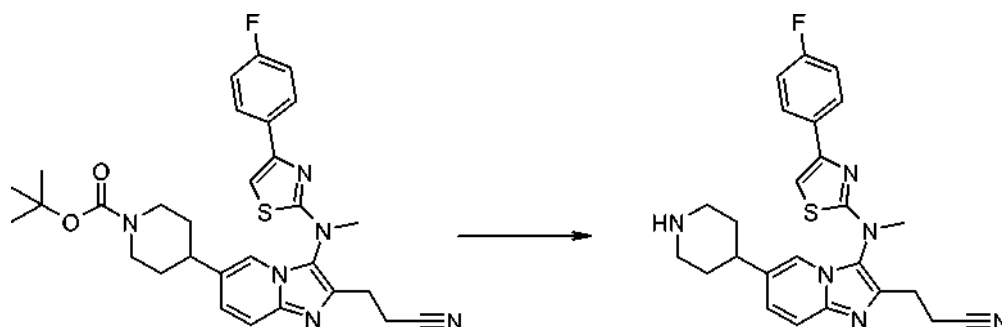
Etapas viii)



20 La reducción del último compuesto se realiza de acuerdo con el método general F6 en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético para dar 4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

CL-EM: PM (calc.): 560; m/z (obs.): 561 (M+1)

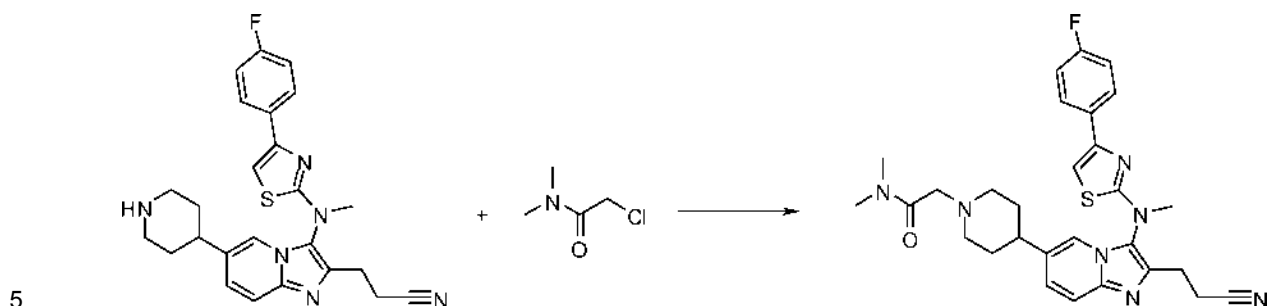
Etapas ix)



La desprotección de Boc del último compuesto se realiza de acuerdo con el método general F5b para proporcionar el Intermedio Gen-10-aa.

CL-EM: PM (calc.): 460; m/z (obs.): 461 (M+1)

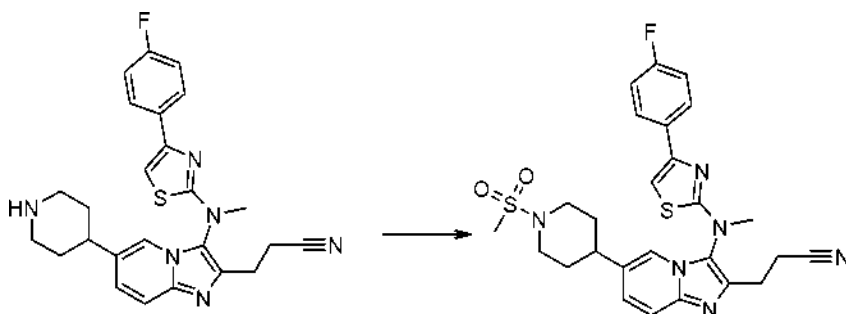
Etapas x)



El Intermedio Gen-10-aa se alquila con 2-cloro-N,N-dimetilacetamida usando el método general F8 para dar el compuesto esperado 174.

2.30. Compuesto 175: 3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanonitrilo

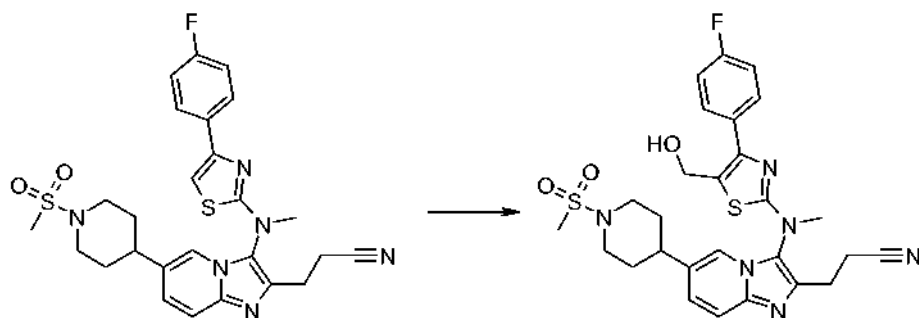
10 *Etapas i)*



El Intermedio Gen-10-aa se sulfonila con cloruro de metanosulfonilo usando el método general F11 para dar 3-(3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanonitrilo.

CL-EM: PM (calc.): 538; m/z (obs.): 539 (M+1)

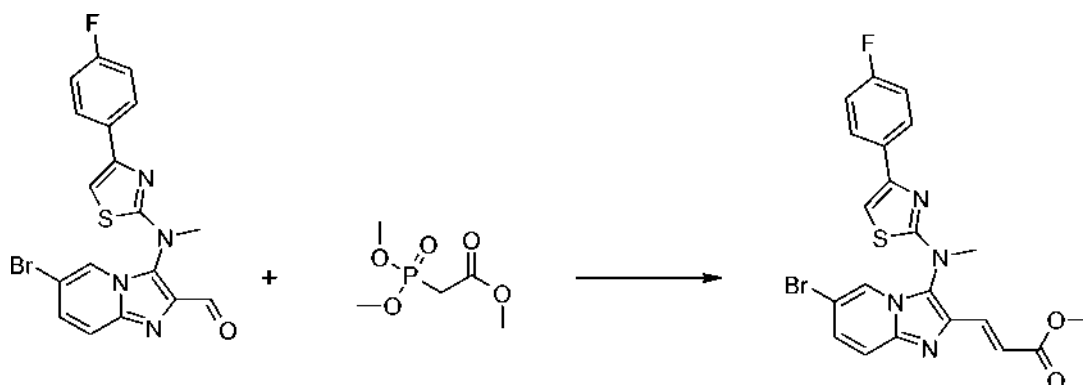
15 *Etapas ii)*



El último compuesto se hace reaccionar en condiciones del método general F14 para dar el compuesto esperado 175.

20 2.31. Compuesto 176: 3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida

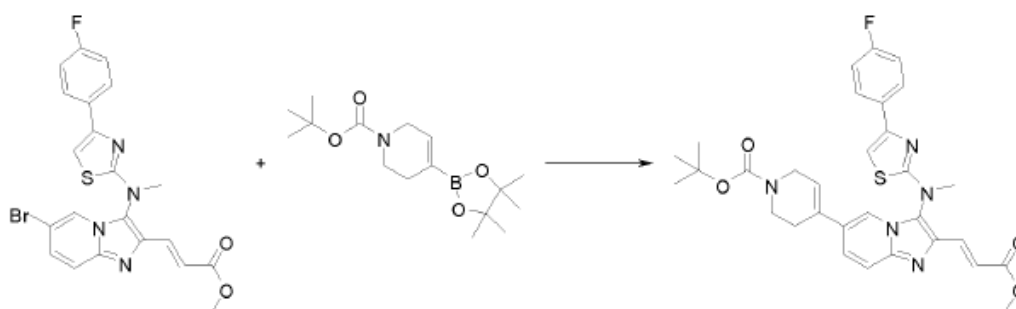
Etapa i)



Se añadió hidruro sódico (al 60 % en suspensión de aceite, 92 mg, 2,3 mmol, 1,15 equiv.) a una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (401 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.) en THF anhidro (20 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y después se enfrió a -78 °C. El Intermedio Gen-5-q (863 mg, 2,0 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF anhidro (15 ml) se añadió con una bomba de jeringa a una tasa de 45 ml/h. La mezcla se agitó durante 50 min a -78 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 40 min más. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió salmuera (50 ml) al producto en bruto y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con heptanos/EtOAc de 100/0 a 50/50) para dar el Intermedio Gen-5-ad.

CL-EM: PM (calc.): 486 (⁷⁹Br), 488 (⁸¹Br); m/z (obs.): 487 (⁷⁹Br M+1), 489 (⁸¹Br M+1)

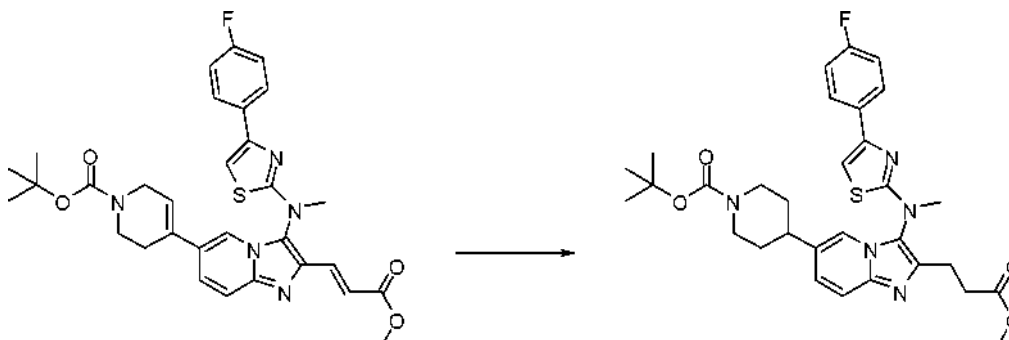
Etapa ii)



El acoplamiento de Suzuki de 3-(6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acrilato de metilo con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol an-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método general F2 proporcionó 4-(3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo.

CL-EM: PM (calc.): 589; PM (obs.): 590 (M+1)

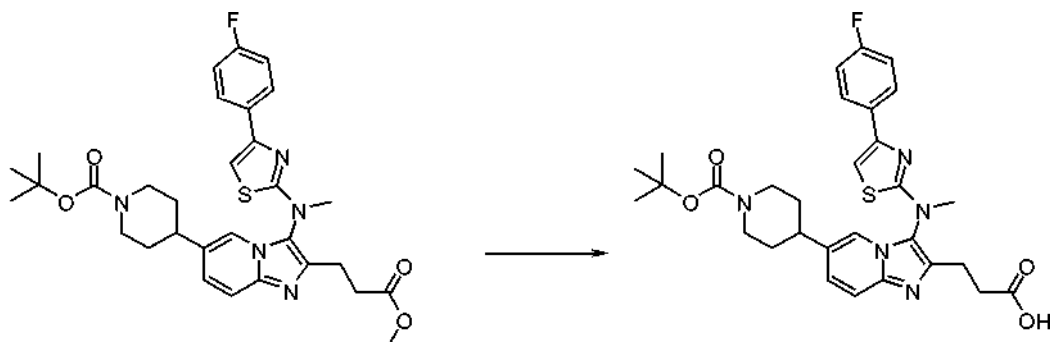
Etapa iii)



La reducción del último compuesto se realiza de acuerdo con el método general F6 en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético para dar 4-(3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(3-metoxi-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

CL-EM: PM (calc.): 593; m/z (obs.): 594 (M+1)

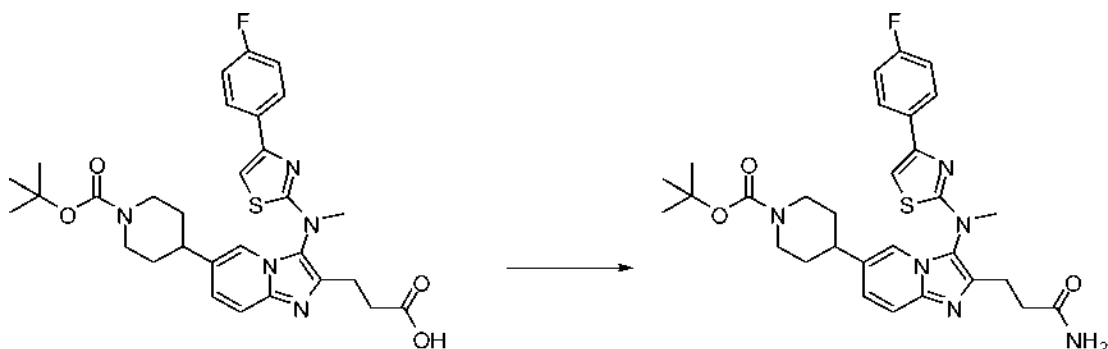
Etapa iv)



El último compuesto se saponifica de acuerdo con el método general F13 para proporcionar ácido 3-(6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanoico.

5 CL-EM: PM (calc.): 579; m/z (obs.): 580 (M+1)

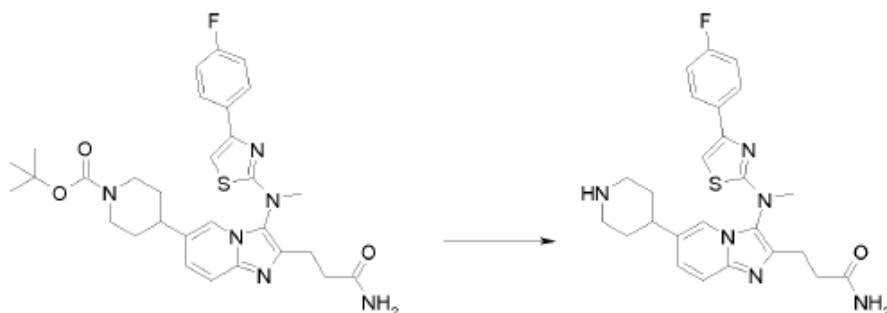
Etapa v)



Una solución de ácido 3-(6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanoico (220 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.) y TEA (211 µl, 1,52 mmol, 4 equiv.) en DMF (3 ml) se agitó durante 10 min a t.a. Se añadieron anhídrido del ácido propano fosfónico (226 µl, 0,76 mmol, 2 equiv.) seguido de cloruro de amonio (40,7 mg, 0,76 mmol, 2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 días. Se añadieron TEA (211 µl, 1,52 mmol, 4 equiv.), anhídrido del ácido propano fosfónico (226 µl, 0,76 mmol, 2 equiv.) y cloruro de amonio (40,7 mg, 0,76 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 h. Se añadió salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH de 100/0 a 80/20) para dar 4-(2-(3-amino-3-oxopropil)-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Gen-10- am).

CL-EM: PM (calc.): 578; m/z (obs.): 579 (M+1)

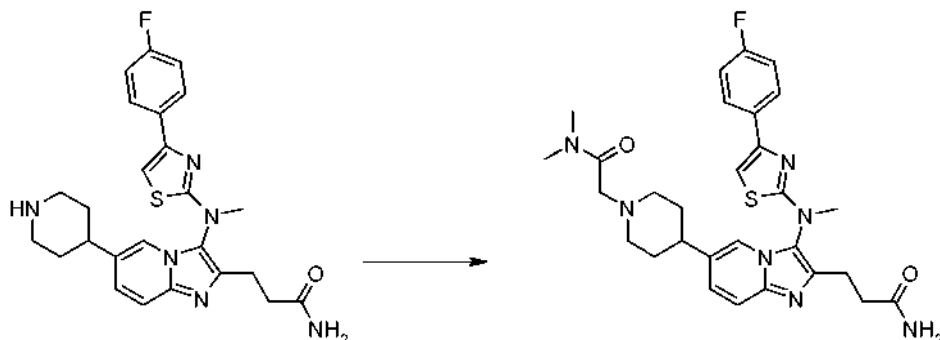
Etapa vi)



La desprotección de Boc del último compuesto se realiza de acuerdo con el método general F5b para proporcionar 3-(3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida.

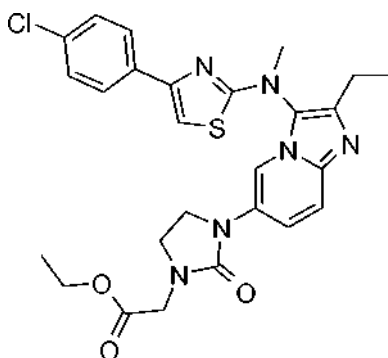
CL-EM: PM (calc.): 478; m/z (obs.): 479 (M+1)

Etapa vii)



El último compuesto se alquiló con 2-cloro-N,N-dimetilacetamida usando el método general F8 para dar el compuesto esperado 176.

- 5 2.32. Compuesto 184: 2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo

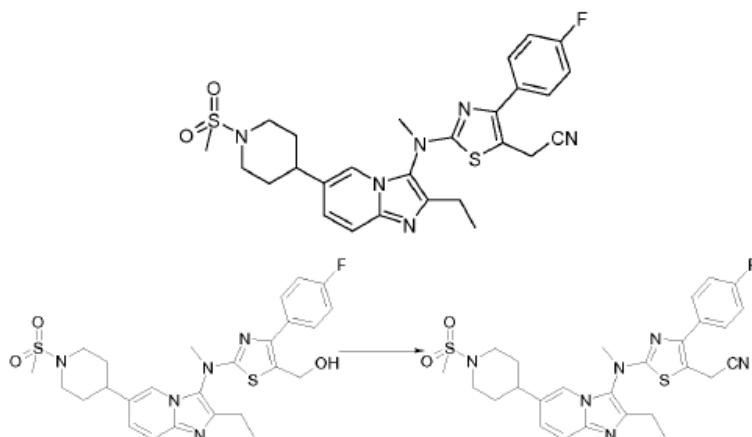


- 10 A una solución de Gen-10-a (0,30 g, 0,066 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de DMF a t.a. se añadió NaH al 60 % en aceite (0,004 g, 0,099 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó 45 min a t.a. después se añadió bromo acetato de etilo (0,009 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico, con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con Heptano/AcOEt: de 100/0 a 50/50) para proporcionar el Compuesto 184.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 - 8,28 (1 H, m), 7,84 (2 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,57 (1 H, dd), 7,40 - 7,33 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,18 (2 H, c), 4,01 (2 H, s), 3,93 - 3,86 (2 H, m), 3,67 - 3,57 (5 H, m), 2,72 (2 H, c), 1,31 (3 H, t), 1,25 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 538 (³⁵Cl), 540 (³⁷Cl); m/z PM (obs.): 539 (³⁵Cl M+1), 541 (³⁷Cl M+1)

- 20 2.33. Compuesto 186: 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-il)acetonitrilo

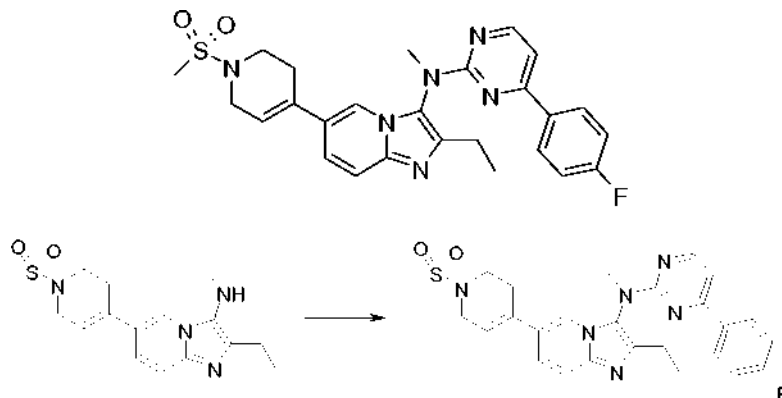


A una solución del compuesto 147 (50 mg, 0,092 mmol, 1 equiv.) con trifenilfosfina (60 mg, 0,23 mmol, 2,5 equiv.) en THF (1,5 ml) a 0 °C se añadieron acetona cianohidrina (23 mg, 0,27 mmol, 3 equiv.) y DEAD (40 mg, 0,23 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 186.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,57 (4 H, m), 7,22 - 7,14 (3 H, m), 3,97 (2 H, d), 3,72 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,06 - 1,95 (2 H, m), 1,86 (2 H, dc), 1,37 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 552; m/z (obs.): 553 (M+1)

2.34. Compuesto 187: 2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

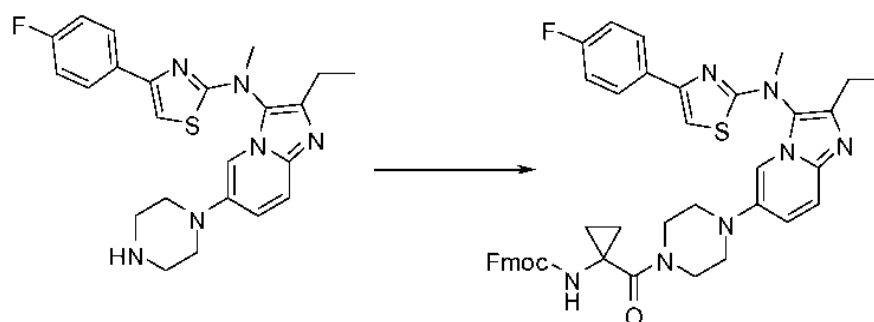


Al Intermedio Gen-9-a (90 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-pirimidina (63 mg, 0,30 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de cesio (0,177 g, 0,54 mmol, 2 equiv.), Xantphos (0,008 g, 0,014 mmol, 0,05 equiv.) y acetato de paladio (0,003 g, 0,009 mmol, 0,03 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se añadió dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con AcOEt tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el Compuesto 187.

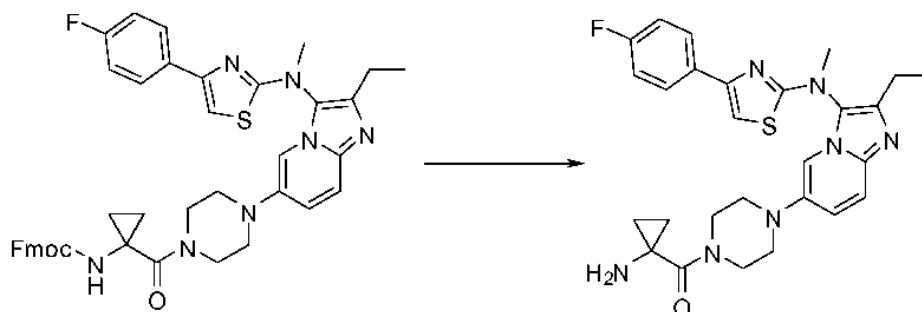
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,41 (1 H, d), 8,05 - 7,90 (2 H, m), 7,65 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (1 H, dd), 7,13 (3 H, d), 6,03 (1 H, t), 4,00 - 3,87 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, t), 2,82 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,64 - 2,43 (2 H, m), 1,28 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 506; m/z PM (obs.): 507 (M+1)

2.35. Compuesto 202: (1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona

*Etapa i)*

El Intermedio Gen-10-e se hizo reaccionar con ácido Fmoc-1-amino-1-ciclopropano carboxílico de acuerdo con el método sintético general F9a para dar un derivado protegido con Fmoc.

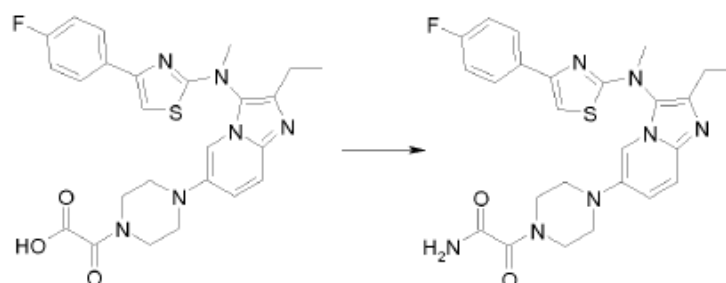
5 *Etapa ii)*

A una solución del derivado protegido con Fmoc obtenido en la etapa i) anterior (66 mg, 0,089 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de DCM/DMF (2/4 ml) se añadieron piridina (100 μ l, exceso) y después morfolina (78 μ l, 0,89 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con DCM/MeOH: de 100/0 a 98/2) para proporcionar el Compuesto 202.

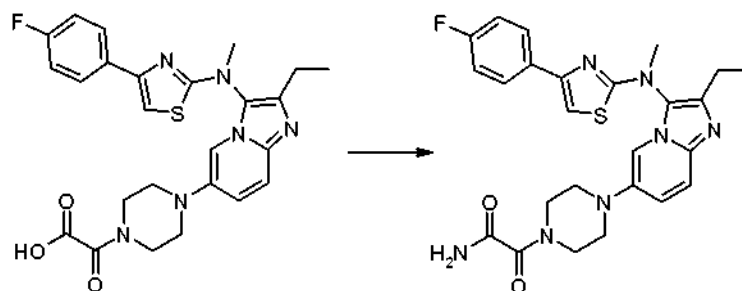
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,84 (4 H, ta), 3,61 (3 H, s), 3,04 (4 H, ta), 2,73 (2 H, c), 1,33 (3 H, t), 1,07 - 0,99 (2 H, m), 0,86 - 0,77 (2 H, m)

CL-EM: PM (calc.): 519; m/z (obs.): 520 (M+1)

2.36. Compuesto 204: 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida

Etapa i)

El Intermedio Gen-10-e se hizo reaccionar con éster etílico del ácido cloro-oxo-acético siguiendo los métodos sintéticos generales sucesivos F9b y F13 para dar ácido [4-(2-etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-oxo-acético (Intermedio Gen-10-an).



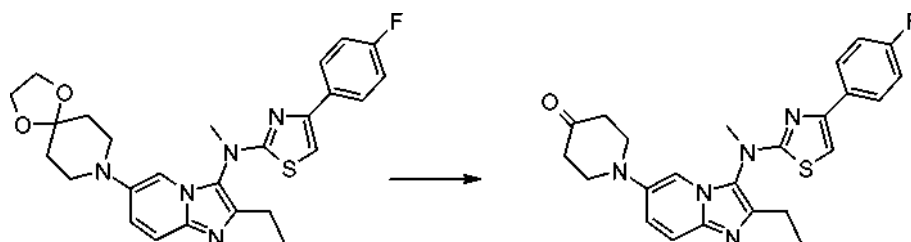
A una solución del Intermedio Gen-10-an (24 mg, 0,047 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) y THF (2 ml) se añadieron HOBT (8 mg, 0,057 mmol, 1,2 equiv.) y EDC.HCl (10 mg, 0,075 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y después se añadió una solución de amoníaco 7 N en MeOH (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 204.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 - 7,81 (2 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,14 - 7,05 (3 H, m), 7,04 (1 H, s a) NH, 6,66 (1 H, s), 5,59 (1 H, s a) NH, 4,24 (2 H, t), 3,80 (2 H, t), 3,59 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 3,11 - 3,05 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)

CL-EM: PM (calc.): 507; m/z PM (obs.): 508 (M+1)

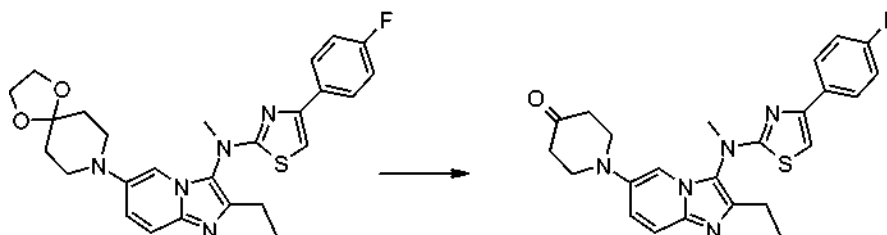
2.37. Compuesto 211: 1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-4-ol

Etapa i)



El Intermedio Gen-5-c se hace reaccionar en las condiciones del método general F1b con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano para dar la [6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina (Intermedio Gen-10-ap)

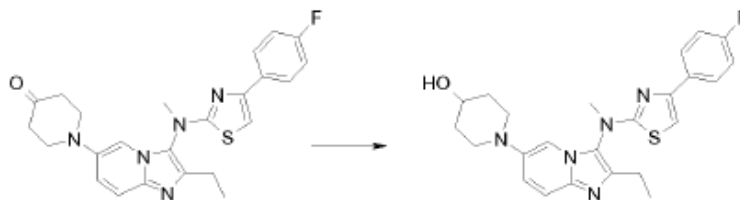
Etapa ii)



A una solución del Intermedio Gen-10-ap (162 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de THF/agua (1/1) (1 ml) se añadió HCl (6 N en agua, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Los disolventes se evaporaron, después se añadió carbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con heptano/EtOAc: de 100/0 a 0/100) para proporcionar el Intermedio Gen-10-aq

CL-EM: PM (calc.): 449; m/z (obs.): 450 (M+1)

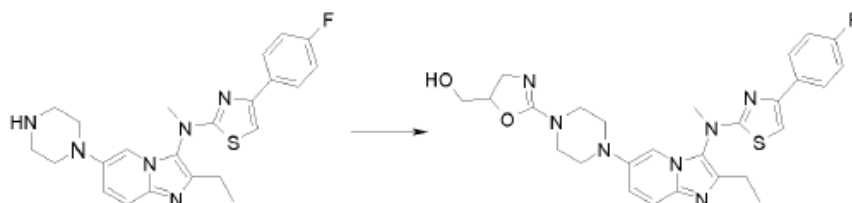
Etapa iii)



A una solución del Intermedio Gen-10-aq (70 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en etanol (0,5 ml) agitada a 0 °C se añadió borohidruro sódico (5 mg, 0,12 mmol, 0,8 equiv.). La reacción se agitó durante una noche dejando que la temperatura aumentara a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Después, el Compuesto 211 se obtuvo mediante purificación por CL preparativa-EM.

CL-EM: PM (calc.): 451; m/z (obs.): 452 (M+1)

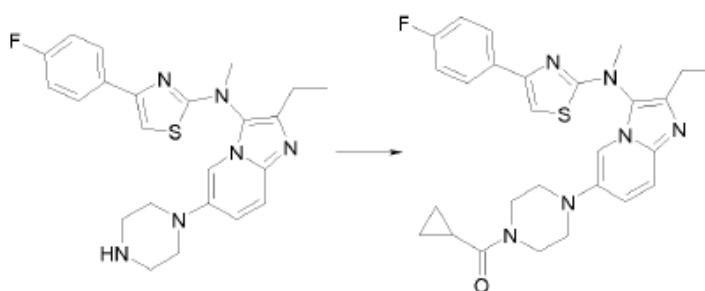
2.38. Compuesto 222: {2-[4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-oxazol-5-il)-metanol



Una solución del Intermedio Gen-10-c (300 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.), 4-(clorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona (103 mg, 0,76 mmol, 1,1 equiv.), Cs₂CO₃ (450 mg, 1,38 mmol, 2 equiv.) y NaI (103 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron (DCM/MeOH: de 100/0 a 90/10) y se sometieron a HPLC preparativa para dar el Compuesto 222.

CL-EM: PM (calc.): 534; m/z (obs.): 535 (M+1)

2.39. Compuesto 227: Ciclopropil-[4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-metanona

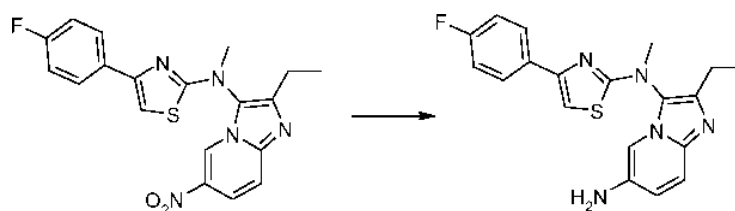


A una solución de Gen-10-e (200 mg, 0,423 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se añadieron TEA (294 mg, 2,114 mmol, 5 equiv.), seguido del cloruro de 4-bromo-butirilo (73 µl, 0,634 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión con DCM/MeOH: de 100/0 a 97/3) para proporcionar el Compuesto 227.

CL-EM: PM (calc.): 504; m/z PM (obs.): 505 (M+1)

2.40. Compuesto 229: [6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina

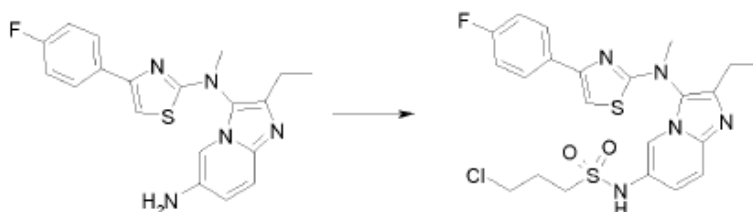
Etapa i)



A una solución de cloruro de amonio (440 mg, 8,23 mmol, 4 equiv.) en agua (10 ml) se añadieron una solución de Gen-5-z (818 mg, 2,058 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml), seguido de hierro (460 mg, 8,23 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron. El residuo se resuspendió/disolvió en EtOAc/agua, esta mezcla se filtró sobre Celite antes de separación. La fase acuosa separada se extrajo una vez más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el Intermedio Gen-5-af.

CL-EM: PM (calc.): 367; m/z PM (obs.): 368 (M+1)

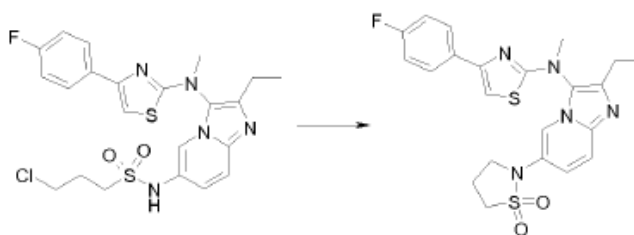
Etapa ii)



El Intermedio Gen-5-af se hizo reaccionar con cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo usando el método general F11 para dar el Intermedio (2-etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico (Intermedio Gen-10-ao).

CL-EM: PM (calc.): 507 (³⁵Cl), 509 (³⁷Cl); m/z PM (obs.): 508 (³⁵Cl M+1), 510 (³⁷Cl M+1)

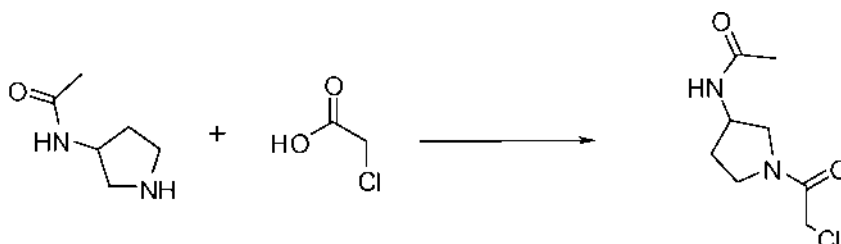
Etapa iii)



A una solución del derivado de cloro Gen-10-ao (55 mg, 0,108 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió acetato potásico (32 mg, 0,325 mmol, 3 equiv.), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h, después a 60 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el Compuesto 229.

CL-EM: PM (calc.): 471; m/z PM (obs.): 472 (M+1)

2,41. Intermedio Gen-13-j: N-[1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida



A una solución de ácido cloroacético (0,715 g, 7,56 mmol, 1 equiv.) en DCM (15 ml) y THF (12 ml) a t.a. se añadió EDC.HCl (1,89 g, 9,83 mmol, 1,3 equiv.) y HOBT (1,33 g, 9,83 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadió 3-acetamidopirrolidina (1,26 g, 9,83 mmol, 1,3 equiv.). Después de agitar dos días a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con agua, HCl 1 M y DCM. La fase acuosa se extrajo cinco veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 5,33 - 5,01 (2 H, m), 4,60 - 4,41 (1 H, m), 3,79 - 3,65 (2 H, m), 3,63 - 3,44 (2 H, m), 1,97 (3 H, d), 1,90- 1,80 (2 H, m)

2,42. Intermedio Gen-11-d: 2-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-d2 etanona

Una mezcla de material de partida (Kolonko & Reich, 2008) (1,04 g, 7,37 mmol, 1 equiv.) y Br₂ inmovilizado sobre resina usada en un gran exceso en cloroformo deuterado se agitó durante una noche a t.a. La resina se retiró por filtración, se lavó con cloroformo deuterado. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

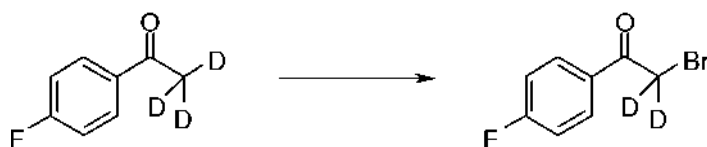
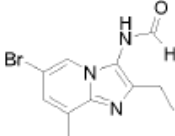
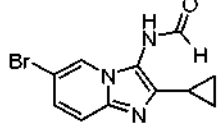
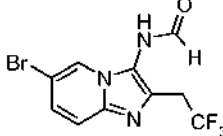
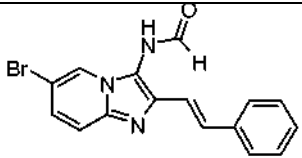
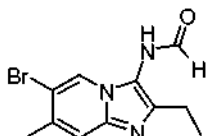
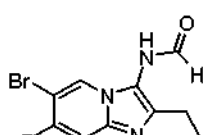
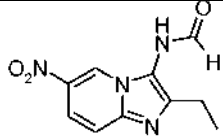
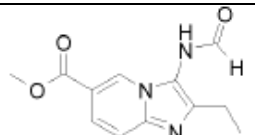
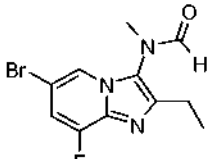
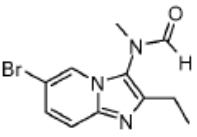
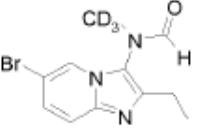
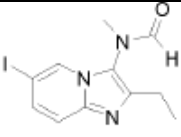
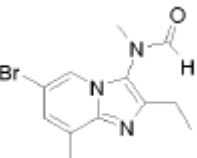
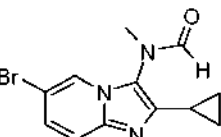
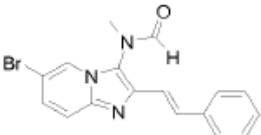
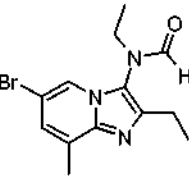
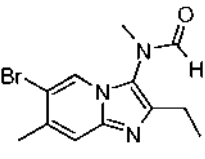
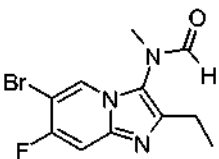
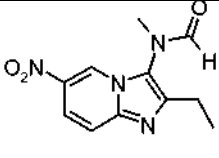
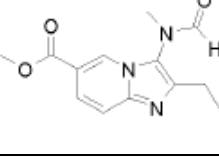
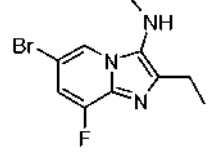
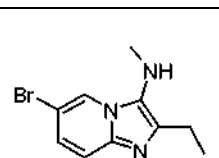
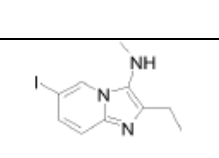
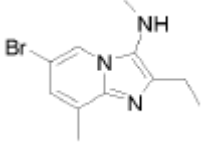
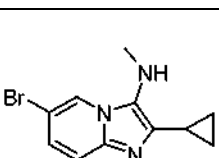
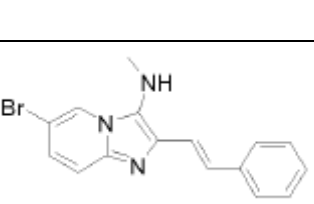


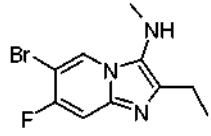
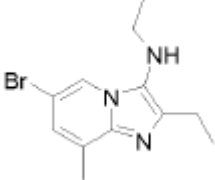
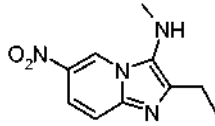
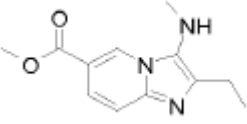
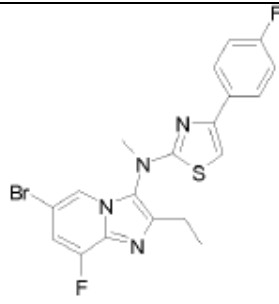
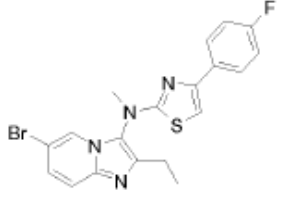
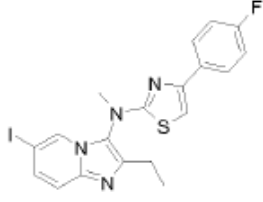
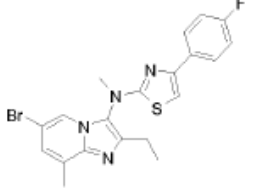
Tabla I. Intermedios usados para los compuestos de la invención.

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-1-a		2-amino-5-Bromo-3-fluoropiridina	A	190(⁷⁹ Br), 192(⁸¹ Br)	191 (⁷⁹ BrM+1), 193(⁸¹ BrM+1)
Gen-1-b		5-Bromo-4-fluoro-piridin-2-ilamina	A	190(⁷⁹ Br), 192(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-2-a		N-(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	Gen-1-a B1	285(⁷⁹ Br), 287(⁸¹ Br)	286 (⁷⁹ BrM+1), 288(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-b		N-(6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1	267(⁷⁹ Br), 269(⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ BrM+1), 270(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-c		N-(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1	315	316 (M+1)

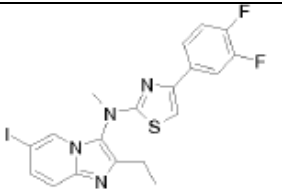
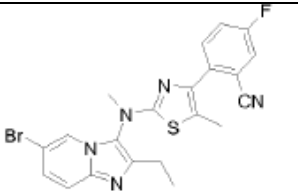
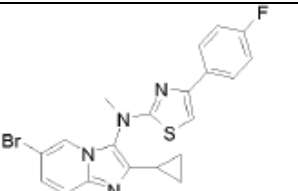
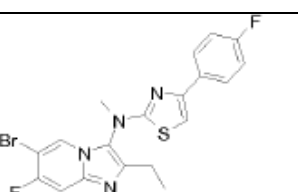
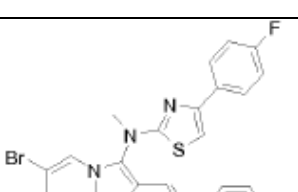
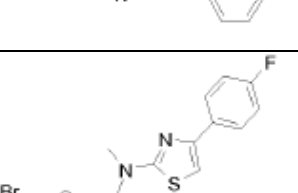
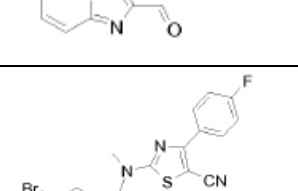
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-2-d		N-(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1 o B2	281(⁷⁹ Br), 283(⁸¹ Br)	284(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-e		N-(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B2	279(⁷⁹ Br), 281(⁸¹ Br)	280 (⁷⁹ BrM+1), 282(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-f		N-[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-formamida	B1	321(⁷⁹ Br), 323(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-2-g		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1	341(⁷⁹ Br), 343(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-2-h		N-(6-Bromo-2-etil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1	281(⁷⁹ Br), 283(⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ BrM+1), 284(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-i		N-(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	Gen-1-b B1	285(⁷⁹ Br), 287(⁸¹ Br)	286(⁷⁹ BrM+1), 288(⁸¹ BrM+1)
Gen-2-j		N-(2-Etil-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-formamida	B1	234	235 (M+1)
Gen-2-k		Éster metílico del ácido 2-etil-3-formilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	B1	247	Sin CL-EM RMN
Gen-3-a		N-(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-a C2	299(⁷⁹ Br), 301(⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ BrM+1), 302(⁸¹ BrM+1)

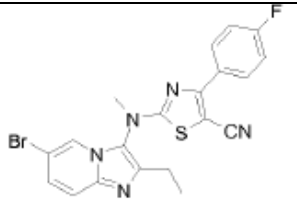
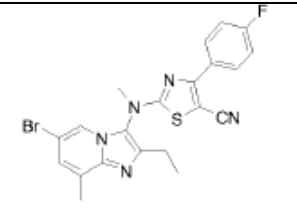
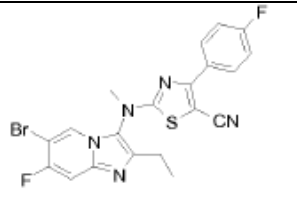
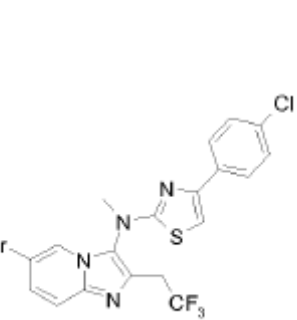
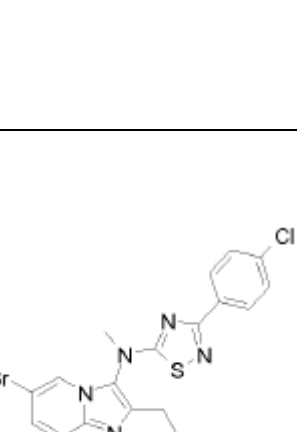
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-3-b		N-(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-b C1	281(⁷⁹ Br), 283(⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ BrM+1), 284(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-c		N-(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d ₃ -metil)-formamida	Gen-2-b C1	284(⁷⁹ Br), 286(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-3-d		N-(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-c C1	329	330 (M+1)
Gen-3-e		N-(6-Bromo-2-etil-8-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-d C2	295(⁷⁹ Br), 297(⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ BrM+1), 298(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-f		N-(6-Bromo-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-e C1	293(⁷⁹ Br), 295(⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ BrM+1), 296(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-g		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metilformamida	Gen-2-g C1	355(⁷⁹ Br), 357(⁸¹ Br)	356 (⁷⁹ BrM+1), 358(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-h		N-(6-Bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-y1)-N-etil-formamida	Gen-2-d C2	309(⁷⁹ Br), 311(⁸¹ Br)	310 (⁷⁹ BrM+1), 312(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-i		N-(6-Bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-fomamida	Gen-2-h C1	295(⁷⁹ Br), 297(⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ BrM+1), 298(⁸¹ BrM+1)

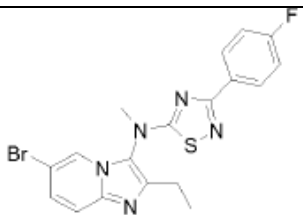
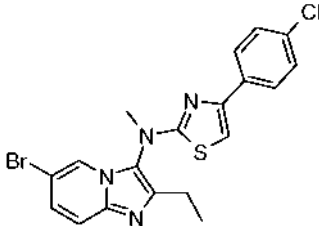
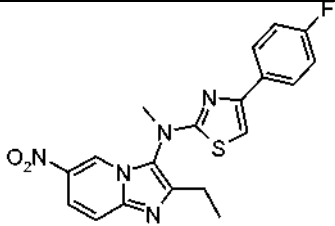
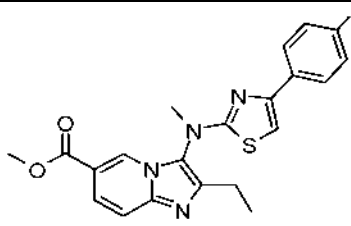
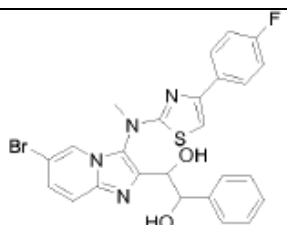
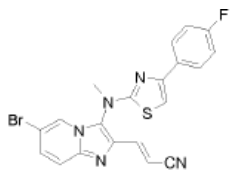
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-3-j		N-(6-Bromo-2-etil-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-i C1	299(⁷⁹ Br), 301(⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ BrM+1), 302(⁸¹ BrM+1)
Gen-3-k		N-(2-Etil-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-formamida	Gen-2-j C2	248	249 (M+1)
Gen-3-l		Éster metílico del ácido 2-etil-3-(formilmetil-amino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Gen-2-k C1	261	262(M+1)
Gen-4-a		(6-Bromo-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il) - metil-amina	Gen-3-a D1	271(⁷⁹ Br), 273(⁸¹ Br)	272 (⁷⁹ BrM+1), 274(⁸¹ BrM+1)
Gen-4-b		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3 -il)-metil-amina	Gen-3-b D1	253(⁷⁹ Br), 255(⁸¹ Br)	254 (⁷⁹ BrM+1), 256(⁸¹ BrM+1)
Gen-4-c		(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-d D1	301	302 (M+1)
Gen-4-d		(6-Bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-e D1	267(⁷⁹ Br), 269(⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ BrM+1), 270(⁸¹ BrM+1)
Gen-4-e		(6-Bromo-2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3 -il)-metil-amina	Gen-3-f D1	265(⁷⁹ Br), 267(⁸¹ Br)	266 (⁷⁹ BrM+1), 268(⁸¹ BrM+1)
Gen-4-f		(E)-6-bromo-N-metil-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina	Gen-3-g D1	327(⁷⁹ Br), 329(⁸¹ Br)	328 (⁷⁹ BrM+1), 330(⁸¹ BrM+1)

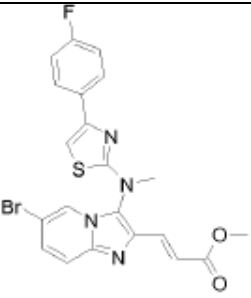
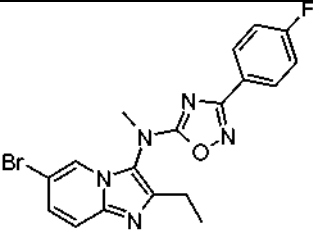
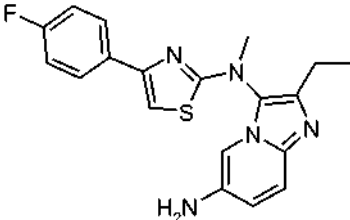
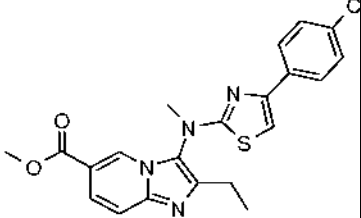
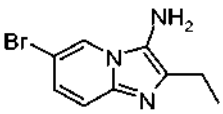
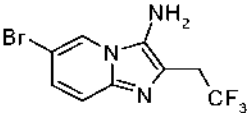
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-4-g		(6-Bromo-2-etil-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il) - metil-amina	Gen-3-j D2	271(⁷⁹ Br), 273(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-4-h		(6-Bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-il) - etil-amina	Gen-3-h D1	281(⁷⁹ Br), 283(⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ BrM+1), 284(⁸¹ BrM+1)
Gen-4-i		(2-Etil-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-3-k D1	220	221 (M+1)
Gen-4-j		Éster metílico del ácido 2-etil-3-metilaminoimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Gen-3-1 D1	233	234 (M+1)
Gen-5-a		(6-Bromo-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] - metil-amina	Gen-4-a E1	448(⁷⁹ Br), 450(⁸¹ Br)	449 (⁷⁹ BrM+1), 451(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-b		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-b E1	430 (⁷⁹ Br), 431 (⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ BrM+1), 433(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-c		(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-4-c E1	478	479 (M+1)
Gen-5d		(6-Bromo-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-4-d E1	444(⁷⁹ Br), 446(⁸¹ Br)	445 (⁷⁹ BrM+1), 447(⁸¹ BrM+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-5-e		2-{2-[(6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il}-5-fluoro-benzonitrilo	Gen-4-b E1	455(⁷⁹ Br), 457(⁸¹ Br)	456 (⁷⁹ BrM+1), 458(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-f		(2-Etil-6-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-metoxifenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-c E1	490	491 (M+1)
Gen-5-g		[4-(4-terc-Butil-fenil)-tiazol-2-il]-(2-etil-6-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	516	517 (M+1)
Gen-5-h		2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil-amino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-4-h E2	483(⁷⁹ Br), 485(⁸¹ Br)	484 (⁷⁹ BrM+1), 486(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-i		4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-(2-etil-6-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	494(³⁵ Cl), 496(³⁷ Cl)	495(³⁵ ClM+1), 497(³⁷ ClM+1)
Gen-5-j		(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-[4-(4-trifluorometoxifenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-4-c E1	544	545 (M+1)
Gen-5-k		(2-Etil-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-4-c E1	528	529 (M+1)

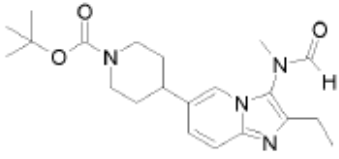
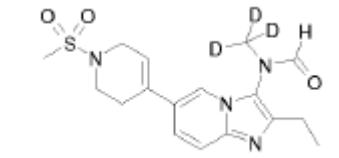
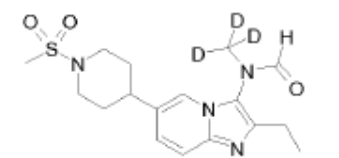
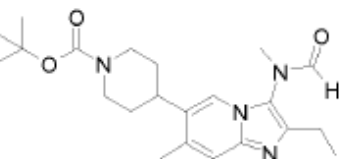
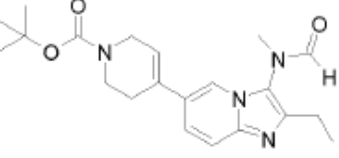
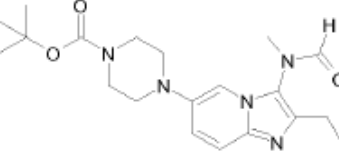
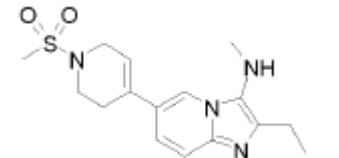
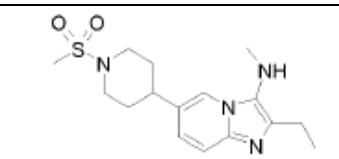
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-5-l		[4-(3,4-Difluorofenil)-tiazol-2-il] -(2-etil-6-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-4-c E1	496	497 (M+1)
Gen-5-m		2-{2-[(6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il} -5-fluoro-benzonitrilo	Gen-4-b E1	469(⁷⁹ Br), 471(⁸¹ Br)	470 (⁷⁹ BrM+1), 472 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-n		(6-Bromo-2-ciclopropil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-e E1	442(⁷⁹ Br), 444(⁸¹ Br)	443 (⁷⁹ BrM+1), 445 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-o		(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-4-g E1	448(⁷⁹ Br), 450(⁸¹ Br)	449 (⁷⁹ BrM+1), 451 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-p		(E)-N-(6-bromo-2-estirilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	Gen-4-f E1	504(⁷⁹ Br), 506(⁸¹ Br)	505 (⁷⁹ BrM+1), 507 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-q		6-bromo-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído	Gen-5-ab Véase comp. 174	430(⁷⁹ Br), 432(⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ BrM+1), 433 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-r		2-[(6-Bromo-2-etil-8-fluoro-imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-metilamino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-4-a E2	473(⁷⁹ Br), 475(⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ BrM+1), 476 (⁸¹ BrM+1)

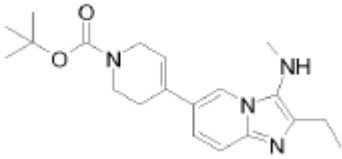
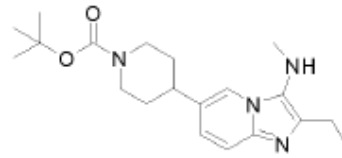
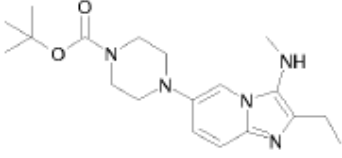
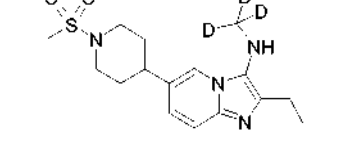
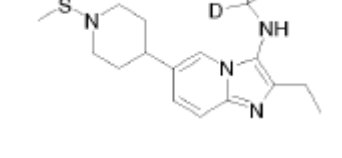
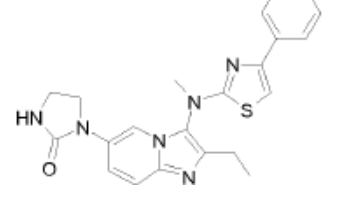
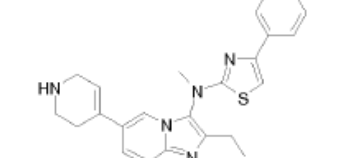
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-5-s		2-[(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3 -il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-4-b E2	456(⁷⁹ Br), 457 (⁸¹ Br)	457 (⁷⁹ BrM+1), 459(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-t		2-[(6-Bromo-2-etil-8-metil-imidazo[1,2-a] piridin-3 -il)-metilamino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-4-d E2	469(⁷⁹ Br), 471(⁸¹ Br)	470 (⁷⁹ BrM+1), 472(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-u		2-[(6-Bromo-2-etil-7-fluoro-imidazo[1,2-a] piridin-3 -il)-metilamino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-4-g E2	473(⁷⁹ Br), 475(⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ BrM+1), 476(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-v		[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-7-b Cl	499(⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 501(⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ C I), 503(⁸¹ Br ³⁷ Cl)	500(⁷⁹ Br ³⁵ C1M+1), 502(⁸¹ Br ³⁵ C1, ⁷⁹ Br ³⁷ C1M+1), 504(⁸¹ Br ³⁷ C1M+1)
Gen-5-w		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-7-a Cl	447(⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 449(⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ C I), 451(⁸¹ Br ³⁷ Cl)	448(⁷⁹ Br ³⁵ C1M+1), 450 (⁸¹ Br ³⁵ C1, ⁷⁹ Br ³⁷ C1M+1), 452 (⁸¹ Br ³⁷ C1M+1)

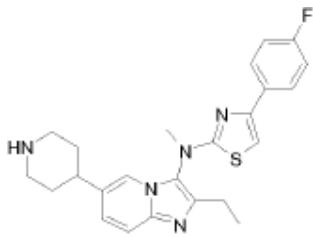
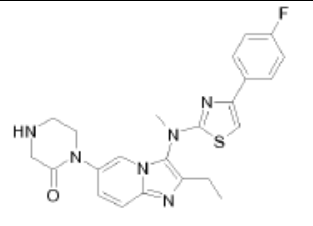
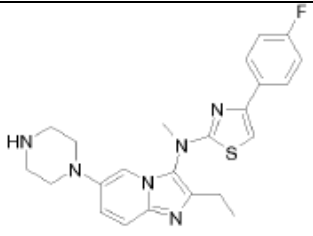
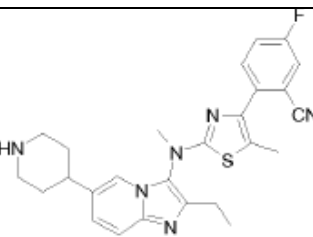
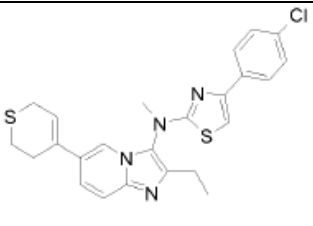
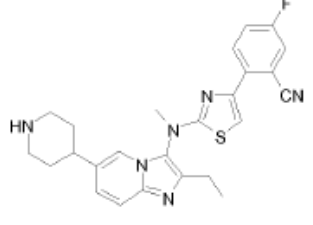
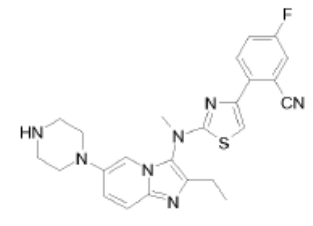
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-5-x		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-7-c Cl	431(⁷⁹ Br), 433(⁸¹ Br)	432 (⁷⁹ BrM+1), 434(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-y		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-b E1	446(⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 448(⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 450(⁸¹ Br ³⁷ Cl)	447(⁷⁹ Br ³⁵ Cl, ⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl, ⁸¹ Br ³⁷ Cl) CIM+1), 449 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl CIM+1), 451 (⁸¹ Br ³⁷ Cl CIM+1)
Gen-5-z		(2-Etil-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-4-i E1	397	398 (M+1)
Gen-5-aa		Éster metílico del ácido 2-etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Gen-4-j E1	410	411 (M+1)
Gen-5-ab		1 -(6-Bromo-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenil-etanol-1,2-diol	Gen-5-p véase Comp. 174	538(⁷⁹ Br), 540(⁸¹ Br)	539 (⁷⁹ BrM+1), 541(⁸¹ BrM+1)
Gen-5-ac		3-(6-Bromo-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-acrilonitrilo	Gen-5-q véase Comp. 174	453(⁷⁹ Br), 455(⁸¹ Br)	454 (⁷⁹ BrM+1), 456(⁸¹ BrM+1)

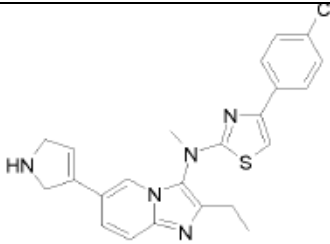
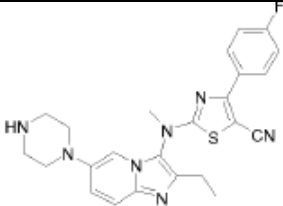
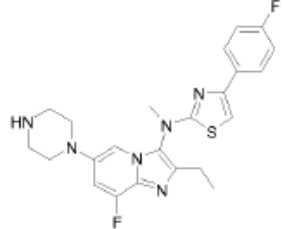
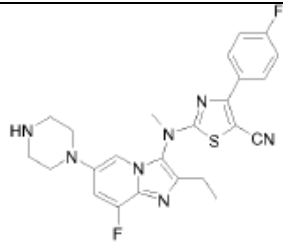
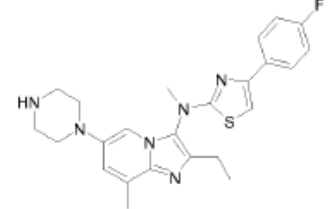
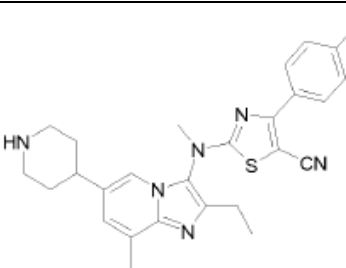
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-5-ad		Éster metílico del ácido 3-(6-bromo-3-{[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-acrílico	Gen-5-q Véase Comp. 176	486 (⁷⁹ Br), 488 (⁸¹ Br)	487 (⁷⁹ BrM+1), 489 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-ae		(6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il] - metil-amina	Gen-4-b E3	415(⁷⁹ Br), 417(⁸¹ Br)	416 (⁷⁹ BrM+1), 418 (⁸¹ BrM+1)
Gen-5-af		2-Etil-N-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-N-metil-imidazo [1,2-a]piridin-3,6-diamina	Gen-5-z Véase Comp. 229	367	368 (M+1)
Gen-5-ag		Éster metílico del ácido 2-etil-3-{[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il] -metil-amino }-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico	Gen-4-j E1	426(³⁵ Cl), 428(³⁷ Cl)	427 (³⁵ ClM+1), 429 (³⁷ ClM+1)
Gen-6-a		6-Bromo-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina	Gen-2-b D1	239(⁷⁹ Br), 241(⁸¹ Br)	240 (⁷⁹ BrM+1), 242 (⁸¹ BrM+1)
Gen-6-b		6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina	Gen-2-f D1	293(⁷⁹ Br), 295(⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ Br M+1), 295 (⁸¹ Br M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-7-a		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina	Gen-6-a H1	433(⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 435(⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ C I), 437(⁸¹ Br ³⁷ Cl)	434(⁷⁹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ CIM+1), 436 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ CIM+1), 438 (⁸¹ Br ³⁷ CIM+1)
Gen-7-b		[6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-amina	Gen-6-b E1	486(⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 488(⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ C I), 490(⁸¹ Br ³⁷ Cl)	487(⁷⁹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ CIM+1), 489 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ CIM+1), 491 (⁸¹ Br ³⁷ CIM+1)
Gen-7-c		(6-Bromo-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amina	Gen-6-a H1	417(⁷⁹ Br), 419(⁸¹ Br)	418 (⁷⁹ BrM+1), 420(⁸¹ BrM+1)
Gen-8-a		N-[2-Etil-6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-metilformamida	Gen-3-b F2	362	363 (M+1)
Gen-8-b		N-[2-Etil-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-metilformamida	Gen-8-a F6	364	365 (M+1)

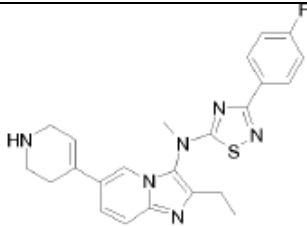
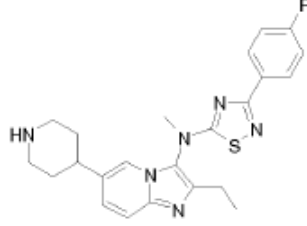
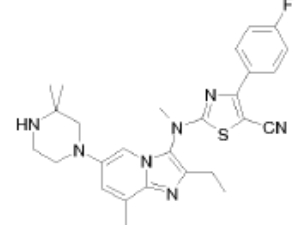
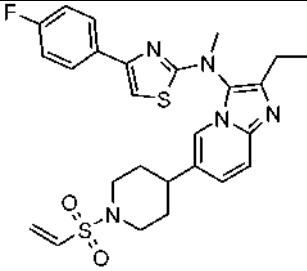
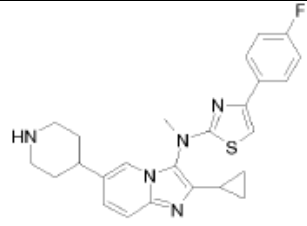
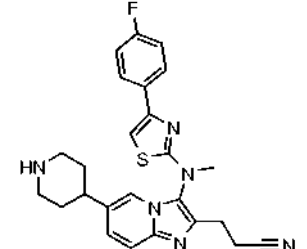
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-8-c		Éster terc-butílico del ácido 4-[2-etil-3-(formilmetil-amino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il] -piperidin-1-carboxílico	Gen-3-b F2-F6	386	387 (M+1)
Gen-8-d		N-[2-Etil-6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(d ₃ -metil)-formamida	Gen-3-c F2	365	366 (M+1)
Gen-8-e		N-[2-Etil-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(d ₃ -metil)-formamida	Gen-8-d F6	367	368 (M+1)
Gen-8-f		Éster terc-butílico del ácido 4-[2-etil-3-(formilmetil-amino)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piperidin-1-carboxílico	Gen-3-i F3	400	401 (M+1)
Gen-8-g		Éster terc-butílico del ácido 4-[2-etil-3-(formilmetil-amino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico	Gen-3-b F2	384	385 (M+1)
Gen-8-h		Éster terc-butílico del ácido 4-[2-etil-3-(formilmetil-amino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il] -piperazin-1-carboxílico	Gen-3-b F1b	387	388 (M+1)
Gen-9-a		2-Etil-6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amina	Gen-4-b F2	334	335 (M+1)
Gen-9-b		[2-Etil-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amina	Gen-8-b D1	336	337 (M+1)

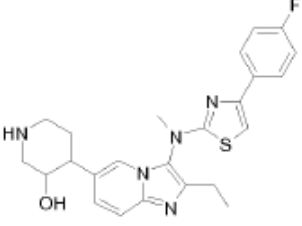
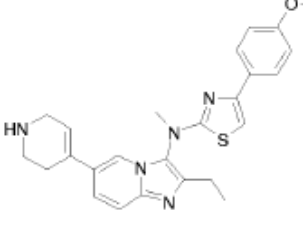
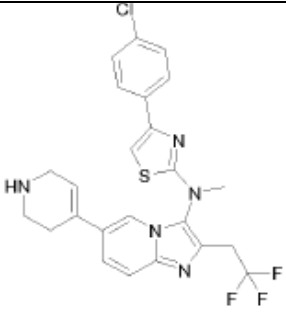
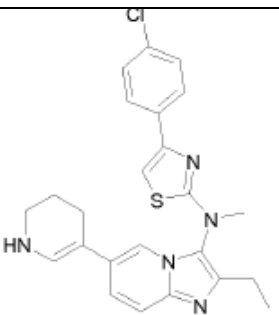
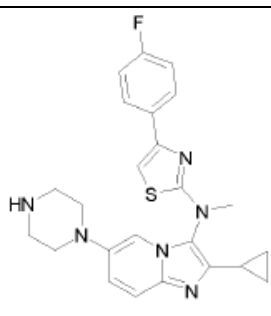
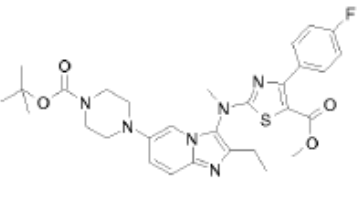
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-9-c		Éster terc-butilico del ácido 4-(2-etil-3-metilaminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico	Gen-4-b F2 o Gen-8-g D2	356	357 (M+1)
Gen-9-d		Éster terc-butilico del ácido 4-(2-etil-3-metilaminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico	Gen-8-c D1-F7	358	359 (M+1)
Gen-9-e		Éster terc-butilico del ácido 4-(2-etil-3-metilaminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico	Gen-8-h D1-F7	359	360 (M+1)
Gen-9-f		[2-Etil-6-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(d ₃ -metil)-amina	Gen-8-e D1	339	340 (M+1)
Gen-9-g		Éster terc-butilico del ácido 4-(2-etil-7-metil-3-(d ₃ -metil)aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico	Gen-8-f D1-F7	372	373 (M+1)
Comp. 183 o Gen-10-a		1-(3-([4-(4-Clorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona	Gen-5-i F4	452(³⁵ Cl), 454(³⁷ Cl)	453(³⁵ CIM+1), 455(³⁷ CIM+1)
Gen-10-b		[2-Etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F2-F5b	433	434 (M+1)

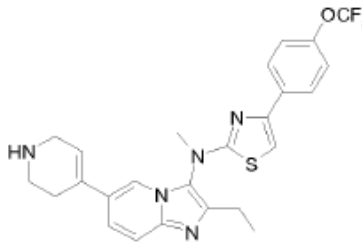
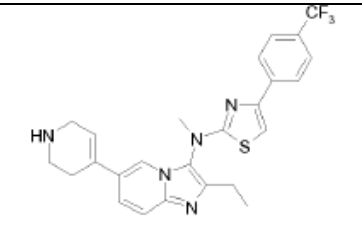
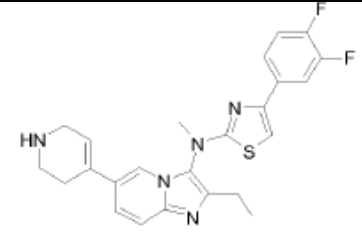
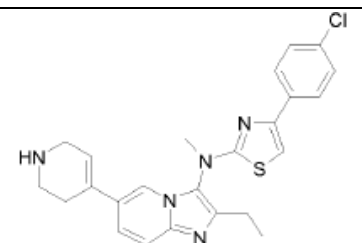
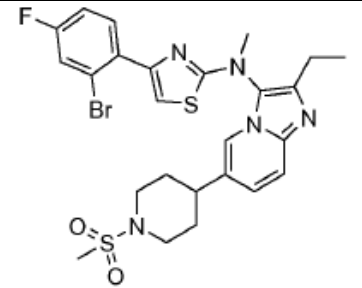
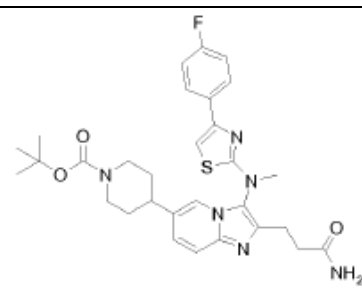
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Comp. 216 o Gen-10c		(2-Etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] - metil-amina	Gen-5-b F2-F6- F5b o Gen-9-c E1- F6- F5b	435	436 (M+1)
Gen-10-d		1-(2-Etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-2-ona	Gen-5-b F4- F5b	450	451 (M+1)
Gen-10-e		(2-Etil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] - metil-amina	Gen-5-b F1b- F5b o Fla	436	437 (M+1)
Gen-10-f		2-{2-[(2-Etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il} -5-fluoro-benzonitrilo	Gen-9-d E1- F5b	474	475 (M+1)
Comp. 231 o Gen-10-g		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] - metil-amina	Gen-5-i F2	466(³⁵ Cl), 468(³⁷ Cl)	467(³⁵ CIM+1), 469(³⁷ CIM+1)
Gen-10-h		2-{2-[(2-Etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il} -5-fluoro-benzonitrilo	Gen-9-d E1- F5b	460	461 (M+1)
Gen-10-i		2-{2-[(2-Etil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-tiazol-4-il} -5-fluorobenzonitrilo	Gen-5-e Fla	461	462 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-j		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil-amina	Gen-5-i F2-F5a	435(³⁵ Cl), 437(³⁷ Cl)	436 (³⁵ ClM+1), 438 (³⁷ ClM+1)
Gen-10-k		2-[(2-Etil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-s Fla	461	462 (M+1)
Gen-10-l		(2-Etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-a Fla	454	N.D.
Gen-10-m		2-[(2-Etil-8-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-r Fla	479	480 (M+1)
Gen-10-n		(2-Etil-8-metil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-d Fla	450	451 (M+1)
Gen-10-o		2-[(2-Etil-8-metil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-t F3-F5b	474	475 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-p		2-{3-[4-(2-Etil-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] - metilamino }-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-sulfonil] -propil}-isoindolo-1,3-diona	Gen-10-c F11 - F12a	686	687 (M+1)
Gen-10-q		(2-Etil-7-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-o Fla	454	455 (M+1)
Gen-10-r		2-[(2-Etil-7-fluoro-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-u Fla	479	480 (M+1)
Gen-10-s		(2-Etil-7-metil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-9-g E1- F5b	449	450 (M+1)
Gen-10-t		2-{5-[(2-Etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino] - [1,2,4]tiadiazol-3-il)-5-fluoro-benzonitrilo	Gen-9-d E5- F5b	461	462 (M+1)
Gen-10-u		3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-(2-etil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amina	Gen-5-w F1b- F5b	453(³⁵ Cl), 455(³⁷ Cl)	454 (³⁵ ClM+1), 456 (³⁷ ClM+1)

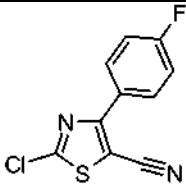
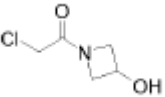
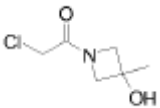
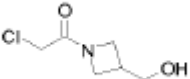
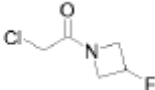
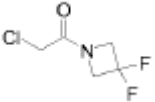
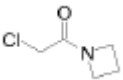
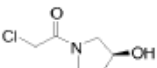
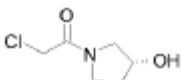
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-v		[2-Etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-9-c E4-F5b o Gen-5-x F2-F5b	434	435 (M+1)
Gen-10-w		(2-Etil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metil-amina	Gen-10-VF6	436	437 (M+1)
Gen-10-x		2-[[6-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)-2-etil-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metilamino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-t Fla	503	504 (M+1)
Gen-10-y		[6-(1-Etenosulfonil-piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-10-c F11	525	526 (M+1)
Gen-10-z		(2-Ciclopropil-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-n F2-F6-F5b	447	448 (M+1)
Gen-10-aa		3-(3-[[4-(4-Fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-propionitrilo	Gen-5-ac F2-F6-F5b Véase comp. 174	460	461 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-ab		4-(2-Etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-3-ol	Comp. 78 F5b	451	N.D.
Gen-10-ac		[2-Etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -[4-(4-metoxifenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-5-f F2-F5b	445	446 (M+1)
Gen-10-ad		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina	Gen-5-v F2-F5a	503 (³⁵ Cl), 505(³⁷ C1)	504 (³⁵ ClM+1), 506 (³⁷ Cl M+1).
Gen-10-ae		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-amina	Gen-5-i F2-F5a	449(³⁵ Cl), 451(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-10-af		(2-Ciclopropil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-5-n F1b-F5a	448	449 (M+1)
Gen-10-ag		Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluorofenil)-5-metoxycarbonil-tiazol-2-il] -metil-amino }-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-carboxílico	Gen-9-e E1	594	595 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-ah		[2-Etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-[4-(4-trifluorometoxifenil)-tiazol-2-il] -amina	Gen-5-j-F2-F5b	499	500 (M+1)
Gen-10-ai		[2-Etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il] -amina	Gen-5-k F2-F5b	483	N.D.
Gen-10-aj		[4-(3,4-Difluorofenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-amina	Gen-5-1F2-F5b	451	452 (M+1)
Gen-10-ak		[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-amina	Gen-5-i F2-F5b	449(³⁵ Cl), 451(³⁷ Cl)	450 (³⁵ CIM+1), 452 (³⁷ CIM+1)
Gen-10-al		[4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-[2-etil-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] -metil-amina	Gen-9-b E1	591 (⁷⁹ Br), 593 (⁸¹ Br)	592 (⁷⁹ BrM+1), 594 (⁸¹ BrM+1)
Gen-10-am		Éster terc-butílico del ácido 4-(2-(2-carbamoyl-4-(4-(2-ethyl-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-yl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1-methyl-1H-tiazol-2-yl)-1H-piperidin-6-yl)-1H-piperidin-1-carboxílico	Gen-5-ad F2-F6-F13 véase Comp. 176	578	579 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-10-an		Ácido [4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino} -imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il] -oxo-acético	Gen-10-e F9b-F13	508	509 (M+1)
Gen-10-ao		(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] -metilamino } -imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico	Gen-5-af F11	507 (³⁵ Cl), 509 (³⁷ Cl);	508 (³⁵ ClM+1), 510 (³⁷ ClM+1)
Gen-10-ap		[6-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-2-etil-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	Gen-5-c F1b	493	494 (M+1)
Gen-10-aq		1-(2-Etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino} -imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-4-ona	Gen-10-ap Véase comp. 211	449	450 (M+1)
Gen-10-ar		Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-[[4-(4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-tiazol-2-il] -metilamino } -imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico	Gen-9-d E1	593	594 (M+1)
Comp. 1		2-[(2-Etil-8 -metil-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	Gen-5-t F1b-F5b	475	476 (M+1)

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Comp. 78		Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etil-3-{[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico	Gen-5-c F2- véase Comp. 78	551	552 (M+1)
Comp. 161		2-{2-[(2-Etil-6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-5-metil-tiazol-4-il)-5-fluoro-benzonitrilo	Gen-5-m Fla	475	476 (M+1)
Comp. 177		[6-(3-Amino-azetidín-1-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina	Gen-5-b F1b- F5a	422	423 (M+1)
Gen-11-a		2-(2-Bromo-acetil)-5-fluoro-benzonitrilo	G1	241(⁷⁹ Br), 243(⁸¹ Br)	242 (⁷⁹ BrM+1), 244 (⁸¹ BrM+1)
Gen-11-b		2-Bromo-1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona	G1	294 (⁷⁹ Br, ⁷⁹ Br) , 296 (⁷⁹ Br, ⁸¹ Br) , 298 (⁸¹ Br, ⁸¹ Br)	N.D.
Gen-11-c		2-(2-Bromo-propionil)-5-fluoro-benzonitrilo	G1	255(⁷⁹ Br), 257(⁸¹ Br)	N.D.
Gen-11-d		2-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-(d ₂ -etanona)	véase ejempl o Gen-11-d	218(⁷⁹ Br), 220(⁸¹ Br)	N.D.

Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-12-a		2-Cloro-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	G2	238(³⁵ Cl), 240(³⁷ Cl)	239 (³⁵ CIM+1), 241 (³⁷ CIM+1)
Gen-13-a		2-Cloro-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona	G3a	149(³⁵ Cl), 151(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-b		2-Cloro-1-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-il)-etanona	G3a	163(³⁵ Cl), 165(³⁷ Cl)	164(³⁵ CIM+1), 166(³⁷ CIM+1)
Gen-13-c		2-Cloro-1-(3-hidroximetil-azetidin-1-il)-etanona	G3b	163(³⁵ Cl), 165(³⁷ Cl)	164(³⁵ CIM+1), 166(³⁷ CIM+1)
Gen-13-d		2-Cloro-1-(3-fluoroazetidin-1-il)-etanona	G3a	151(³⁵ Cl), 153(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-e		2-Cloro-1-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etanona	G3a	169(³⁵ C1), 171(³⁷ C1)	170 (³⁵ C1M+1), 172 (³⁷ C1M+1)
Gen-13-f		1 -Azetidin-1-il-2-cloro-etanona	G3a	133 (³⁵ Cl), 135(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-g		(S)-2-Cloro-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona	G3a	163(³⁵ Cl), 165(³⁷ Cl)	164(³⁵ CIM+1), 166(³⁷ CIM+1)
Gen-13-h		(R)-2-Cloro-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona	G3b	163(³⁵ Cl), 165(³⁷ Cl)	164(³⁵ CIM+1), 166(³⁷ CIM+1)

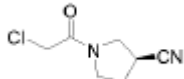
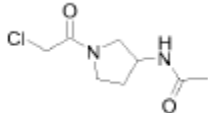
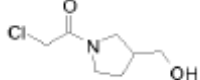
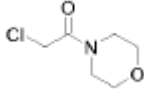
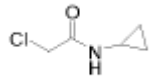
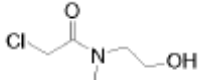
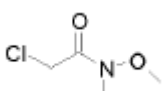
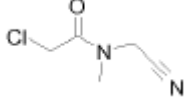
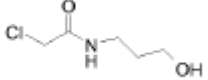
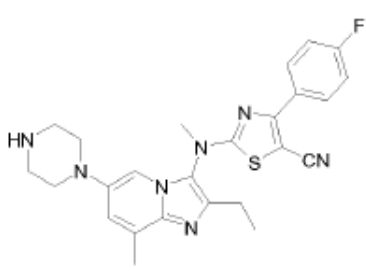
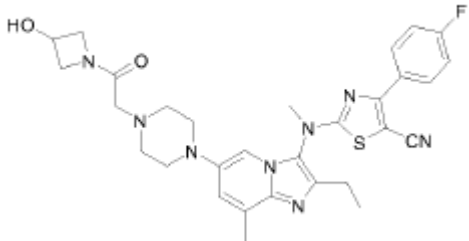
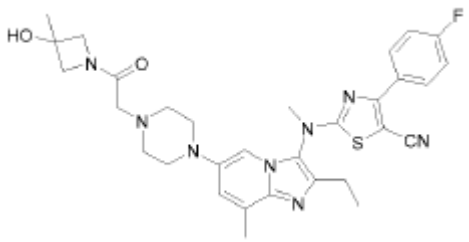
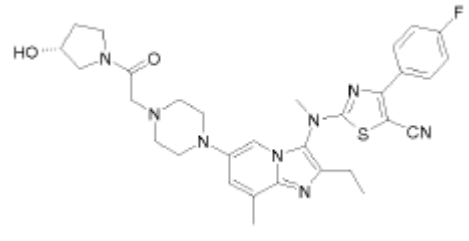
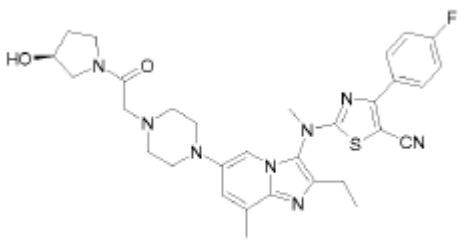
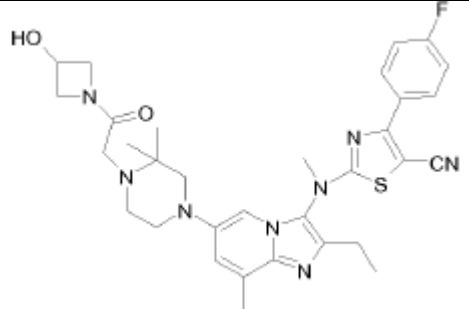
Int	Estructuras	Nombre	Int - Met.	PM	EM Med.
Gen-13-i		(S)-1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidin-3-carbonitrilo	G3b	172(³⁵ Cl), 174(³⁷ Cl)	173 (³⁵ CIM+1), 175 (³⁷ CIM+1)
Gen-13-j		N-[1-(2-Cloro-acetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida	véase Gen-13-j	204(³⁵ Cl), 206(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-k		2-Cloro-1-(3-hidroximetil)-pirrolidin-1-il)-etanona	G3b	177(³⁵ Cl), 179(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-l		2-Cloro-1-morfolin-4-il)-etanona	G3b	163(³⁵ Cl), 165(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-m		2-Cloro-N-ciclopropil-acetamida	G3b	133(³⁵ Cl), 135(³⁷ Cl)	134 (³⁵ CIM+1), 136 (³⁷ CIM+1)
Gen-13-n		2-Cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida	G3b	151(³⁵ Cl), 153(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-o		2-Cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida	G3b	137(³⁵ Cl), 139(³⁷ Cl)	138(³⁵ CIM+1), 140(³⁷ CIM+1)
Gen-13-p		2-Cloro-N-cianometil-N-metil-acetamida	G3b	146(³⁵ Cl), 148(³⁷ Cl)	N.D.
Gen-13-q		2-Cloro-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida	G3b	151(³⁵ Cl), 153(³⁷ Cl)	N.D.

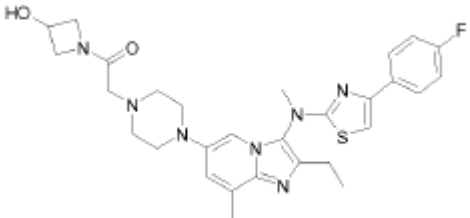
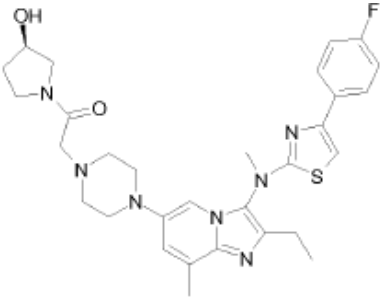
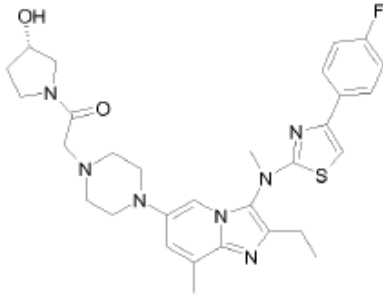
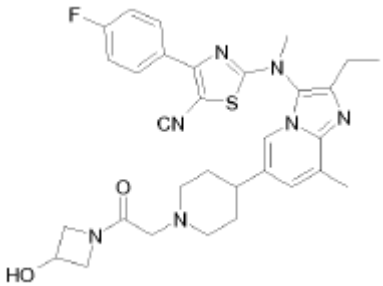
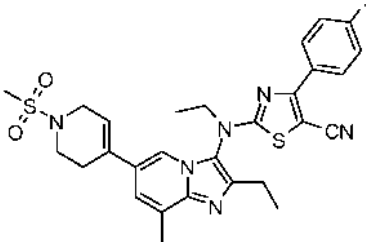
Tabla II. Datos de RMN de los Intermedios usados para los compuestos de la invención.

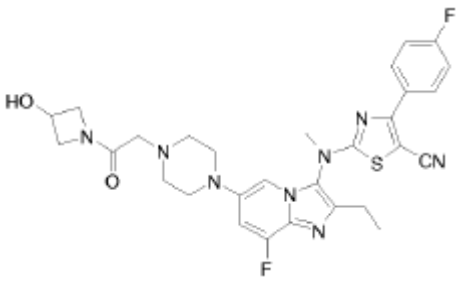
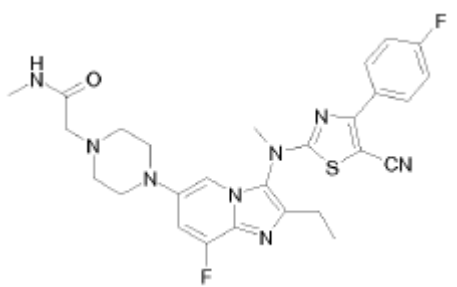
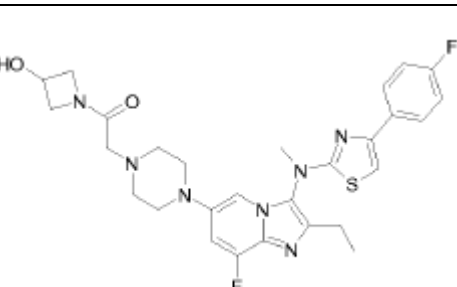
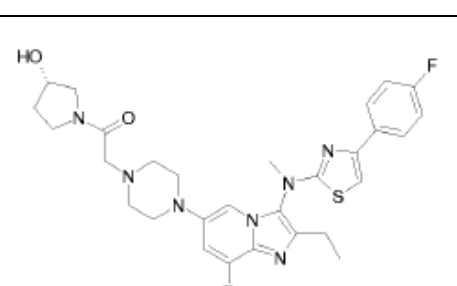
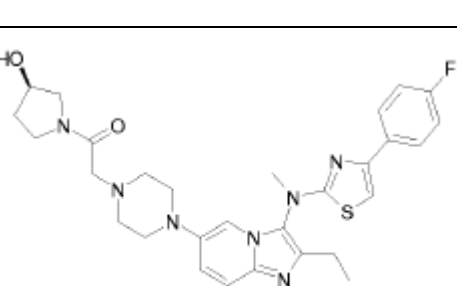
Int	Datos de RMN (δ)
Gen-2-k	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm, presencia de 2 rotámeros 8,71 (0,5 H, s a), 8,56 (0,5 H, s), 8,52 (0,5 H, s a), 8,16 (0,5 H, d), 8,04 (0,5 H, s a), 7,77 (0,5 H, dd), 7,71 (0,5 H, dd), 7,67 (0,5 H, s a), 7,53 (0,5 H, d), 7,49 (0,5 H, d), 3,95 (1,5 H, s), 3,92 (1,5 H, s), 2,79 (1 H, c), 2,72 (1 H, c), 1,36- 1,26 (3 H, m)
Gen-3-c	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,22 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,50 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 2,75 (2H, c), 1,34 (3 H, t)
Gen-11-b	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 (1 H, dd), 7,41 (1 H, dd), 7,20 - 7,08 (1 H, m), 4,48 (2 H, s)
Gen-11-c	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,55 (1 H, dd), 7,46 - 7,38 (1 H, m), 5,26 (1 H, c), 1,96 (3 H, d)
Gen-11-d	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,01 - 7,96 (2 H, m), 7,17- 7,08 (2 H, m)
Gen-13-a	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,78 - 4,68 (1 H, m), 4,56 - 4,47 (1 H, m), 4,38 - 4,29 (1 H, m), 4,16 (1 H, ddd), 3,97 (1 H, dd), 3,91 (2 H, s), 2,56 (1 H, d)
Gen-13-d	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,49 - 5,40 (0,5 H, m), 5,32 - 5,20 (0,5 H, m), 4,69 - 4,50 (1 H, m), 4,49 - 4,29 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (1 H, m), 3,93 (2 H, s)
Gen-13-f	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,18 (2 H, t), 3,96 (2 H, t), 3,73 (2 H, s), 2,27- 2,14 (2 H, m)
Gen-13-j	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,33 - 5,01 (2 H, m), 4,60 - 4,41 (1 H, m), 3,79 - 3,65 (2 H, m), 3,63 - 3,44 (2 H, m), 1,97 (3 H, d), 1,90- 1,80 (2 H, m)

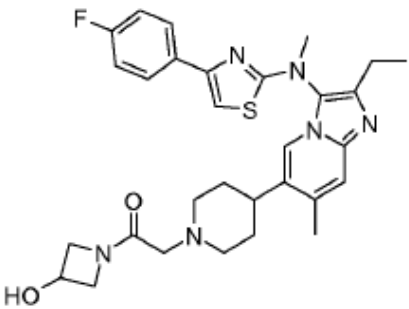
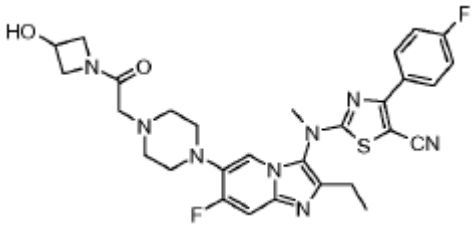
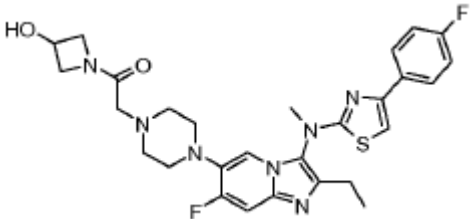
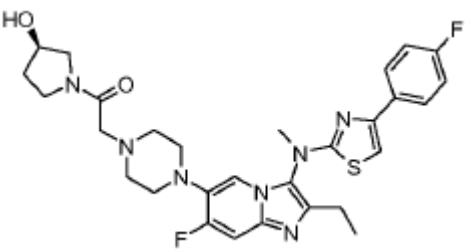
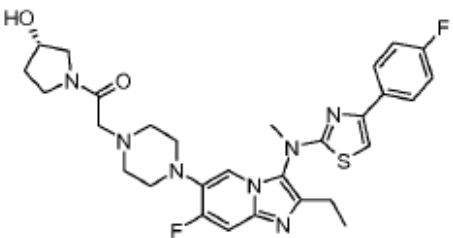
Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención

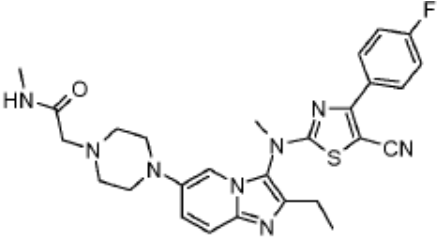
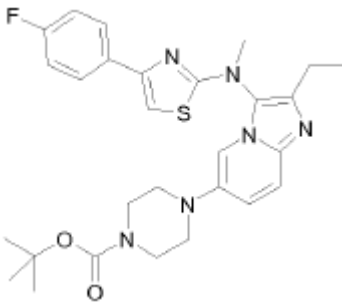
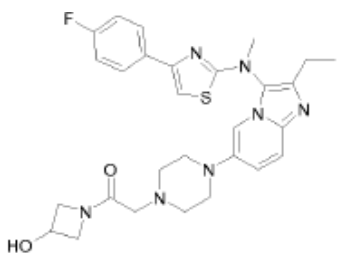
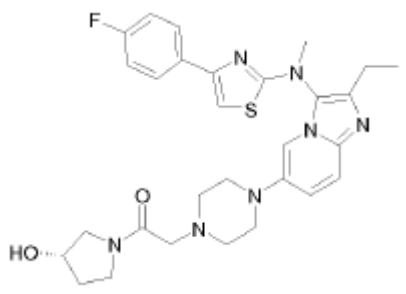
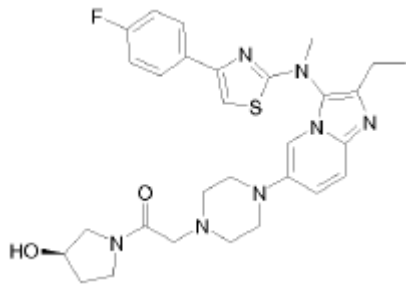
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
1		2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4- (4-fluorofenil) tiazol-5-carbonitrilo	F1b-F5b (Gen-5-t)	475	476 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
2		2-((2-Etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazina-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Comp. 1)	588	589 (M+1)
3		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazina-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Comp. 1)	602	603 (M+1)
4		(R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-il)-2-oxoetil)piperazina-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Comp. 1)	602	603 (M+1)
5		(S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-il)-2-oxoetil)piperazina-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	B1/B2-C1-D1-E2-F1b-F5b-F8 (Comp. 1)	602	603 (M+1)
6		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazina-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Gen-10-x)	616	617 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
7		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10n)	563	564 (M+1)
8		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
9		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
10		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Gen-10-o)	587	588 (M+1)
11		2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F2 (Gen-5-h)	564	565 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
12		2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Gen-10-m)	592	593 (M+1)
13		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-m)	550	551 (M+1)
14		2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroxiacetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-1)	567	568 (M+1)
15		(S)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-1)	581	582 (M+1)
16		(R)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-1)	581	582 (M+1)

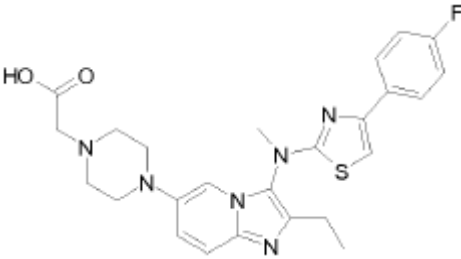
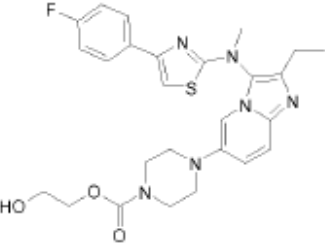
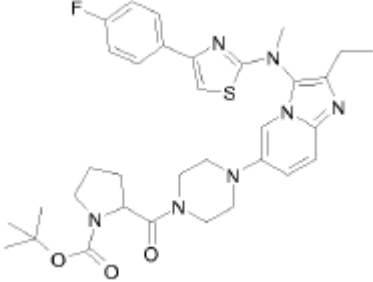
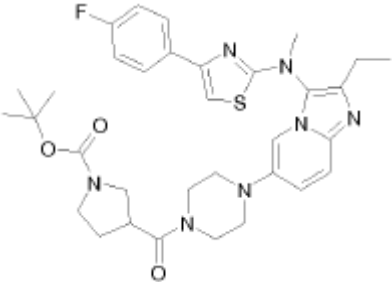
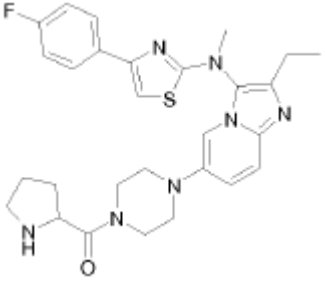
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
17		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-s)	562	563 (M+1)
18		2-[(2-Etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo	F8 (Gen-10-r)	592	593 (M+1)
19		2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona	F8 (Gen-10-q)	567	568 (M+1)
20		(R)-2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona	A-B1-C1-D2-E1-F1a-F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+N a)
21		(S)-2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona	F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+N a)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
22		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-k)	587	588 (M+1)
23		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	F1b (Gen-5-c)	536	537 (M+1)
24		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
25		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
26		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
27		N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetoil)pirrolidin-3-il)acetamida	F8 (Gen-10-e)	604	605 (M+1)
28		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	551	552 (M+1)
29		1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	569	570 (M+1)
30		1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	533	534 (M+1)
31		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	547	548 (M+1)

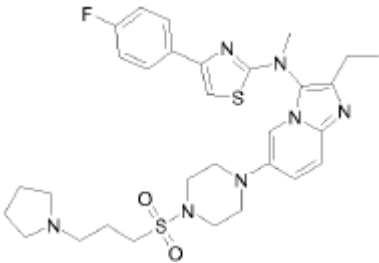
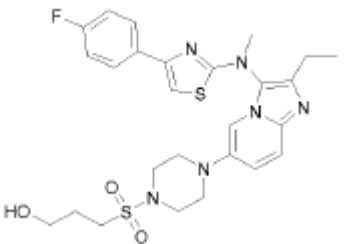
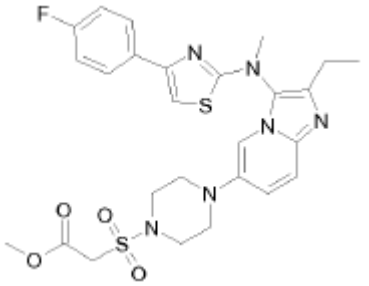
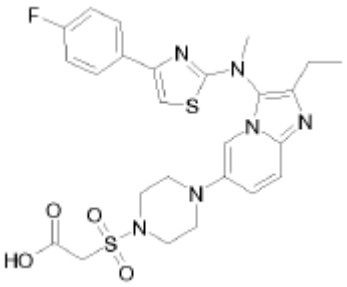
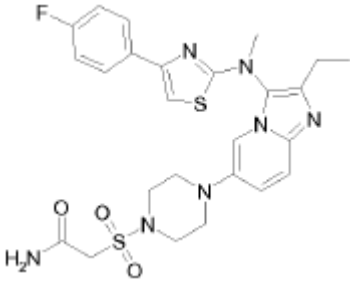
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
32		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
33		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-e)	493	494 (M+1)
34		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)etanona	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
35		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-e)	521	522 (M+1)
36		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetato de etilo	F8 (Gen-10-e)	522	523 (M+1)

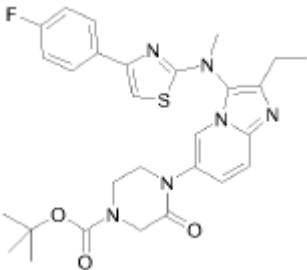
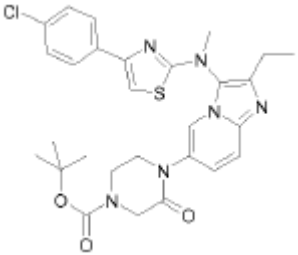
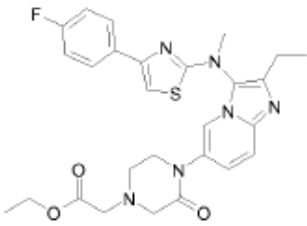
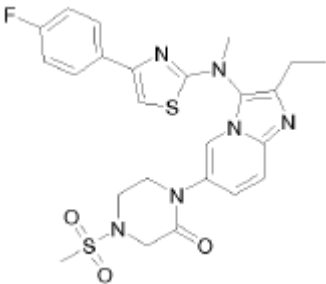
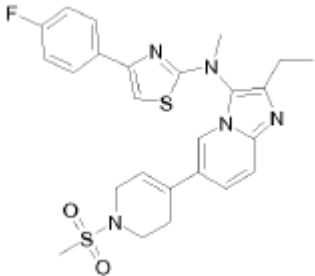
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
37		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo	F8 (Gen-10-e)	536	537 (M+1)
38		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetonitrilo	F8 (Gen-10-e)	475	476 (M+1)
39		N-(6-(4-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	558	559 (M+1)
40		N-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	517	518 (M+1)
41		N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F8 (Gen-10-e)	518	519 (M+1)

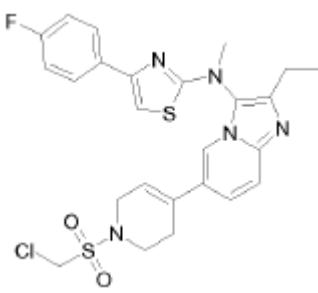
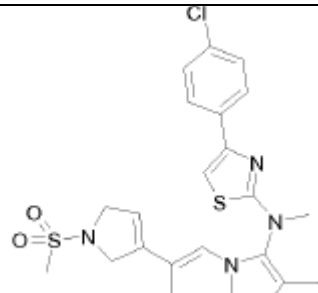
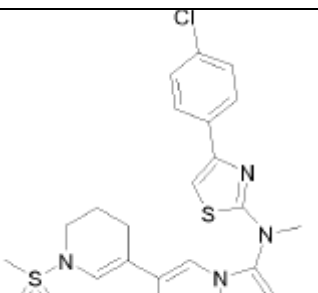
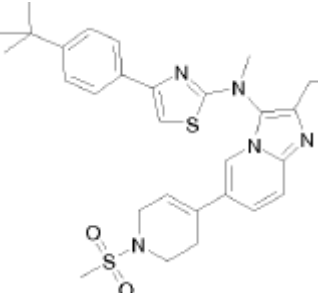
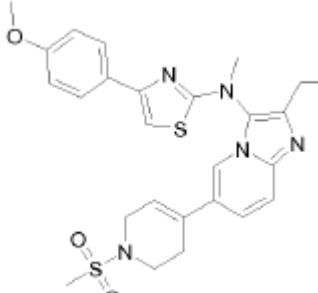
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
42		ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acético	F13 (Comp. 36)	494	495 (M+1)
43		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de 2-hidroxietilo	véase Comp. 43 (Gen-10-e)	524	525 (M+1)
44		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
45		-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
46		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona	F5b (Comp. 44)	533	534 (M+1)

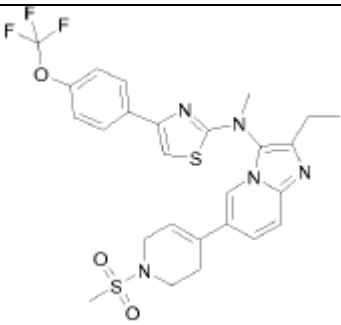
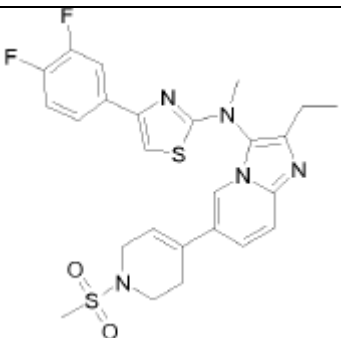
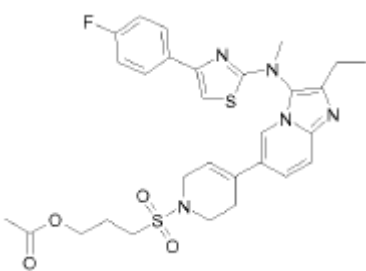
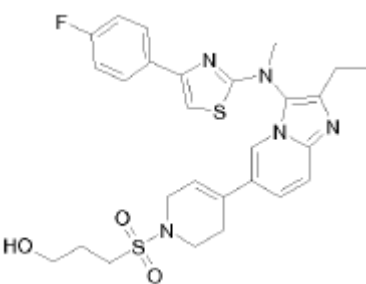
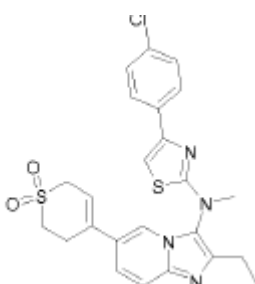
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
47		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-3-il)metanona	F5b (Comp. 45)	533	534 (M+1)
48		1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona	F9b (Comp. 47)	575	576 (M+1)
49		(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona	F11 (Comp. 47)	611	612 (M+1)
50		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona	F9a (Gen-10-e)	494	495 (M+1)
51		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	F9b (Gen-10-e)	492	493 (M+1)

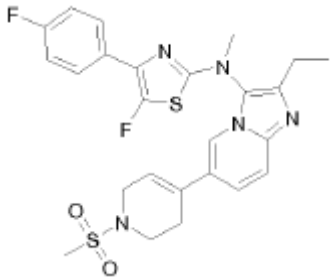
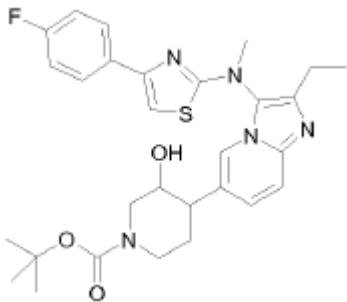
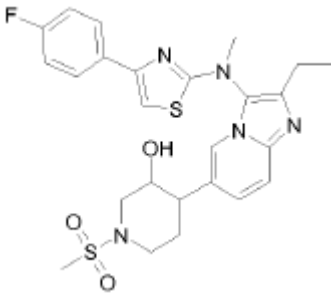
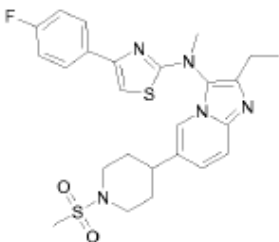
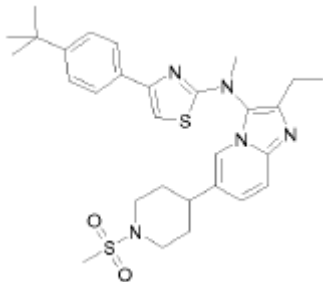
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
52		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-4-hidroxi butan-1-ona	F9b (Gen-10-e)	522	523 (M+1)
53		4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
54		N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-e)	514	515 (M+1)
55		N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-e)	576	577 (M+1)
56		N-(6-(4-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F12a (Comp. 55)	585	586 (M+1)

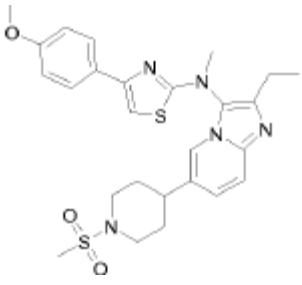
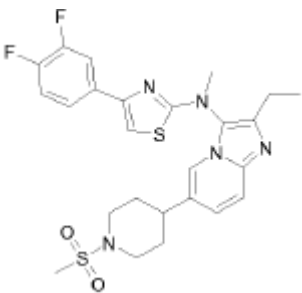
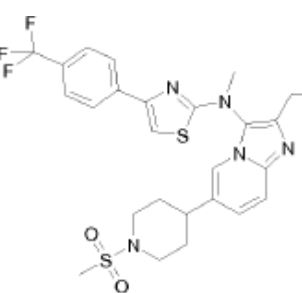
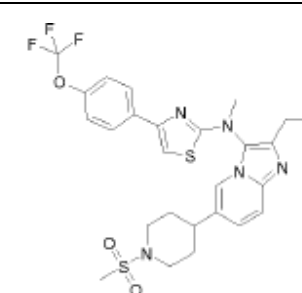
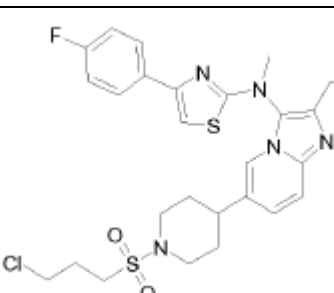
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
57		N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1 -il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N - metiltiazol-2-amina	F12a (Comp. 55)	611	612 (M+1)
58		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol	F12b-F13 (Comp. 55)	558	559 (M+1)
59		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metilo	F11 (Gen-10-e)	572	573 (M+1)
60		ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acético	F13 (Comp. 59)	558	559 (M+1)
61		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida	véase Comp. 61 (Comp. 60)	557	558 (M+1)

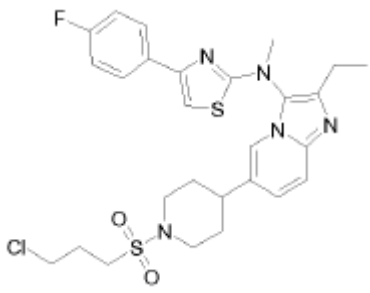
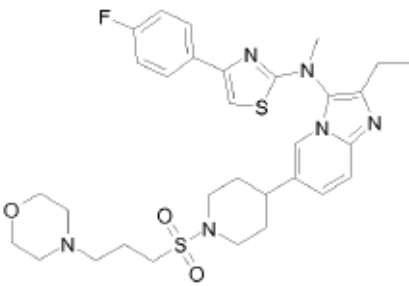
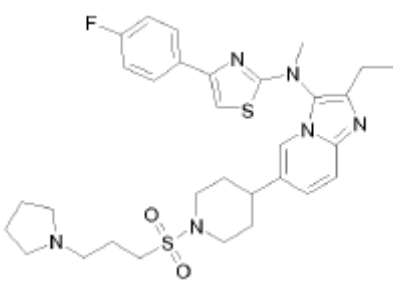
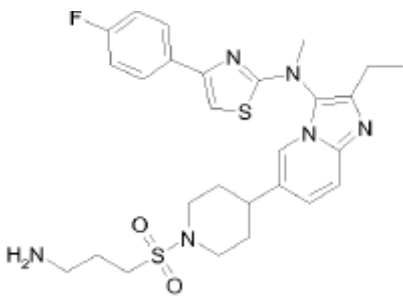
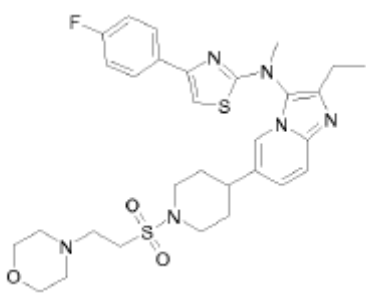
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
62		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo	F4 (Gen-5-b)	550	551 (M+1)
63		4-(3-((4-(4-clorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo	F4 (Gen-5-i)	566 (³⁵ C1), 568 (³⁷ C1)	567 (³⁵ C1 M+1)
64		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo	véase Comp. 64 (Gen-10-d)	536	537 (M+1)
65		1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metilsulfonyl)piperazin-2-ona	F11 (Gen-10-d)	528	529 (M+1)
66		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	511	512 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
67		N-(6-(1-(clorometilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	545	546 (M+1)
68		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-2,5-dihidro-1 H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-j)	513 (³⁵ C1), 515 (³⁷ C1)	514 (³⁵ C1 M+1), 516 (³⁷ C1 M+1)
69		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ac)	527 (³⁵ C1), 529 (³⁷ C1)	528 (³⁵ C1 M+1), 530 (³⁷ C1 M+1)
70		4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-g)	549	550 (M+1)
71		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ac)	523	524 (M+1)

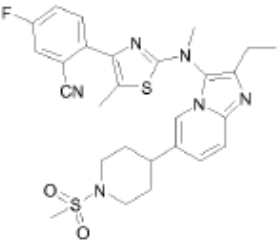
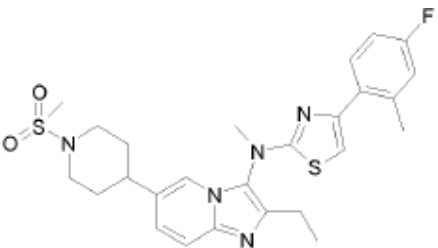
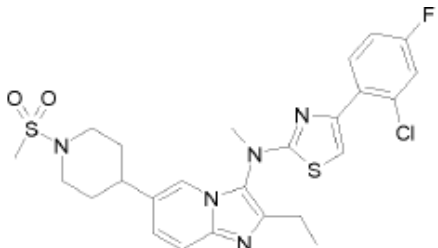
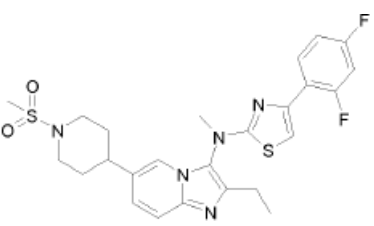
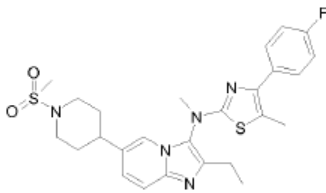
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
72		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina,	F11 (Gen-10-ah)	577	578 (M+1)
73		4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-2-tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-aj)	529	530 (M+1)
74		acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)propilo	F11-F12b (Gen-10-b)-	597	598 (M+1)
75		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)propan-1-ol	F13 (Comp. 74)	555	556 (M+1)
76		1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano	véase Comp. 76 (Gen-10-g o comp. 231)	498 (³⁵ Cl), 500 (³⁷ Cl)	499 (³⁵ Cl M+1), 501 (³⁷ Cl M+1)

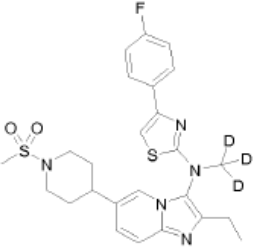
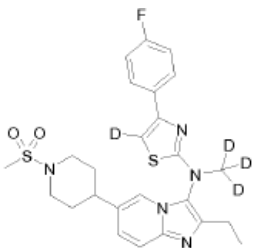
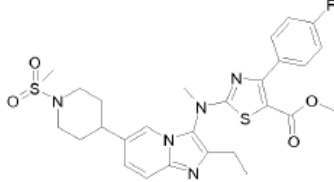
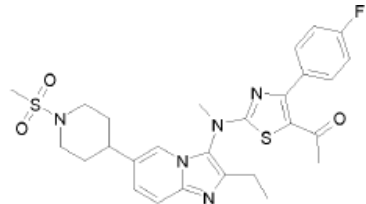
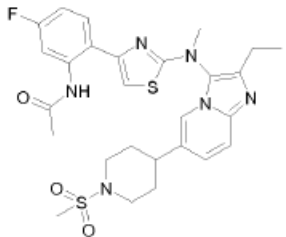
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
77		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F16b (Comp. 66)	529	530 (M+1)
78		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	F2-véase Comp. 78 (Gen-5-c)	551	552 (M+1)
79		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-ol	F11 (Gen-10-ab)	529	530 (M+1)
80		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-b)	513	514 (M+1)
81		4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2-F6 (Gen-5-g)-	551	552 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
82		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil) -N -metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-ac)	525	526 (M+1)
83		4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-aj)	531	532 (M+1)
84		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil) tiazol-2-amina	F11-F6 (Gen-10-ai)	563	564 (M+1)
85		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina	F6-F11 (Gen-10-ah)	579	580 (M+1)
86		N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-c)	575 (³⁵ C1), 577 (³⁷ C1)	576 (³⁵ C1 M+1), 578 (³⁷ C1 M+1)

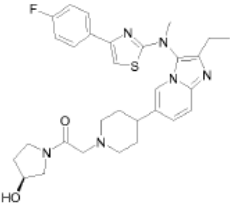
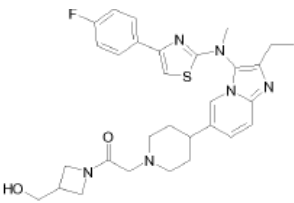
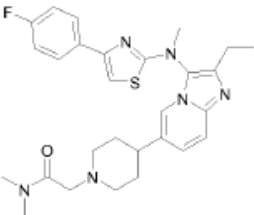
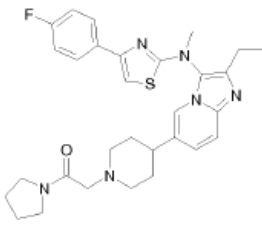
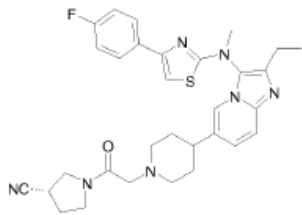
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
87		N-(6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F12a (Comp. 86)	584	585 (M+1)
88		N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F12a (Comp. 86)	626	627 (M+1)
89		N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F12a (Comp. 86)	610	611 (M+1)
90		N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	véase Comp. 90 (Gen-10-P)	556	557 (M+1)
91		N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	véase Comp.91 (Gen-10-y)	612	613 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
92		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-sulfonamida	véase Comp. 92 (Gen-10-c)	514	515 (M+1)
93		acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propilo	F12b (Comp. 86)	599	600 (M+1)
94		3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1 -ol	F13 (Comp. 93)	557	558 (M+1)
95		3-(4-(2-etil-3-((5-fluoro-4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1 -ol	F16b (Comp. 94)	575	576 (M+1)
96		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)thiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	E1 (Gen-9-b)	538	539 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
97		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	E1 (Gen-9-b)	552	553 (M+1)
98		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	527	528 (M+1)
99		4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	547 (³⁵ Cl) 549 (³⁷ Cl)	548 (³⁵ Cl M+1)
100		4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9-b)	531	532 (M+1)
101		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina	E1 (Gen-9b)	527	528 (M+1)

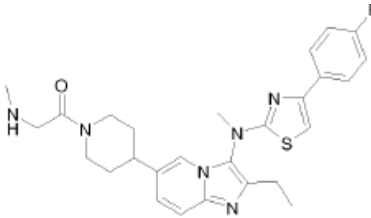
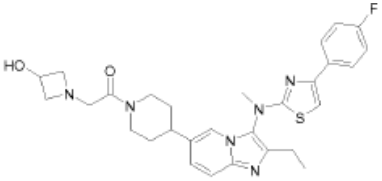
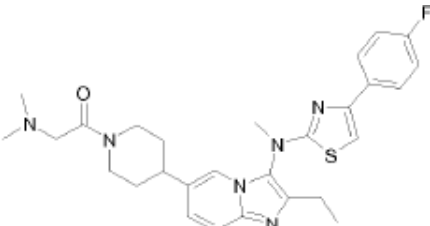
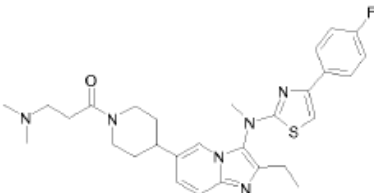
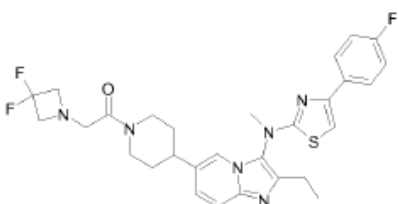
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
102		4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d ₃ -metil)tiazol-2-amina	E1 (Gen-9-f)	516	517 (M+1)
103		4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d ₃ -metil)-(d-tiazol-2)-amina	B1-Cl-F2-F6-D1-E1 (Gen-9-f)	517	518 (M+1)
104		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxilato de metilo	E1 (Gen-9-b)	571	572 (M+1)
105		1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona	véase Comp. 105 (Comp. 104)	555	556 (M+1)
106		N-(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida	véase Comp. 106 (Gen-10-al)	570	571 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
107		(2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol	véase comp. 107 (Gen-10-al)	543	544 (M+1)
108		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)acetato de etilo	F8 (Gen-10-b)-	519	520 (M+1)
109		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetato de etilo	F8 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)
110		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1 -il)-1 -(3 -hidroxiazetidin-1 -il)etanona	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)
111		(R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1 -il)-1 -(3 -hidroxipirrolidin-1 -il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
112		(S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
113		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
114		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
115		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	546	547 (M+1)
116		(S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetoil)pirrolidin-3-carbonitrilo	F8 (Gen-10-c)	571	572 (M+1)

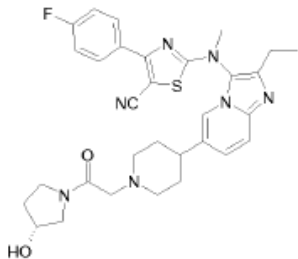
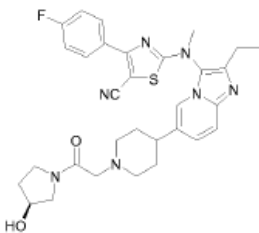
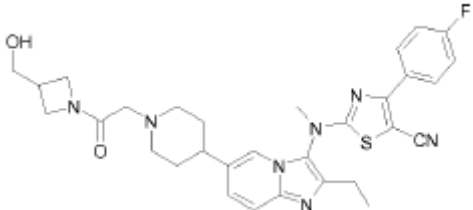
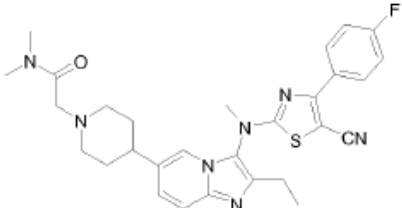
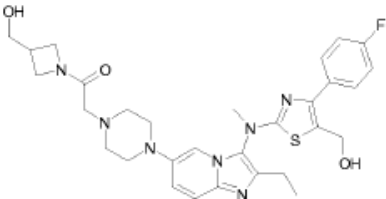
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
117		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	576	577 (M+1)
118		4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-ona	F8 (Gen-10-c)	535	536 (M+1)
119		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
120		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metoxi-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	536	537 (M+1)
121		N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-c)	545	546 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
122		5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	536 (M+1)
123		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)acetamida	F8 (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
124		1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	568	569 (M+1)
125		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-c)	492	493 (M+1)
126		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	546	547 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
127		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	506	507 (M+1)
128		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10c)	548	549 (M+1)
129		2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
130		3-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
131		2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	568	569 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
132		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona	F9b-F12a (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
133		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona	F9b-F12a (Gen-10-c)	550	551 (M+1)
134		1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)azetidin-1-il)etanona	F10-F5b-F9 (Gen-10-c)	532	533 (M+1)
135		5-bromo-N-(2-etil-6-(i-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F16a (Comp. 80)	592	593 (M+1)
136		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo	F17 (Comp. 135)	538	539 (M+1)

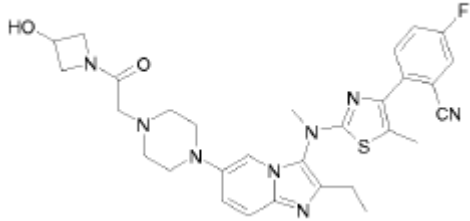
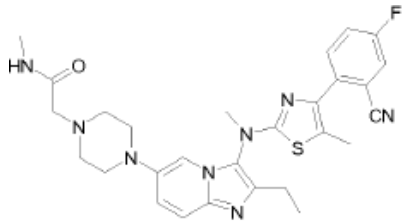
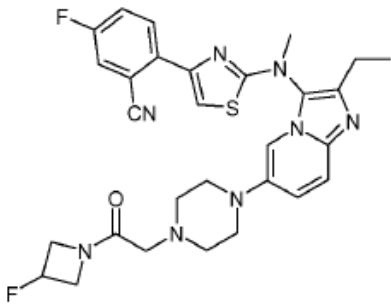
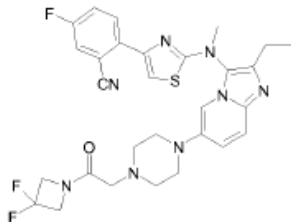
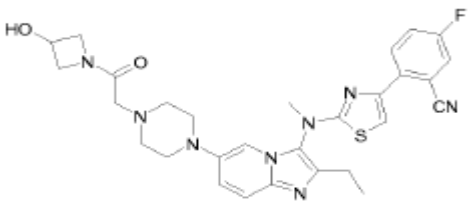
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
137		2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carboxamida	véase Comp. 137 (Comp. 136)	556	557 (M+1)
138		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 24)	574	575 (M+1)
139		2-((2-etil-6-(4-(2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 34)	588	589 (M+1)
140		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F16a-F17 (Comp. 35)	546	547 (M+1)
141		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 110)	573	574 (M+1)

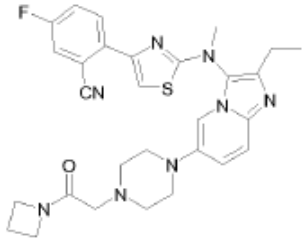
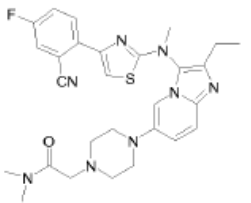
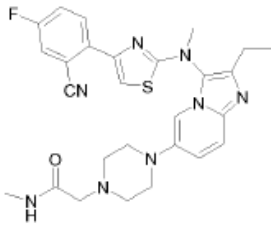
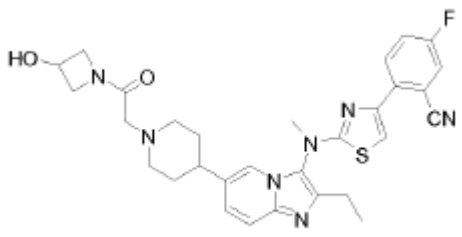
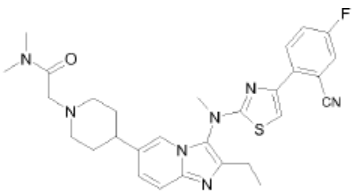
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
142		(R)-2-((2-etil-6-(1-(2-(3 - hidroxipirrolidin-1 -il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 111)	587	588 (M+1)
143		(S)-2-((2-etil-6-(1 -(2-(3 - hidroxipirrolidin-1 -il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 112)	587	588 (M+1)
144		2-((2-etil-6-(1-(2-(3-(hidroximetil)azetidin -1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo	F16a-F17 (Comp. 113)	587	588 (M+1)
145		2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F16a-F17 (Comp. 114)	545	546 (M+1)
146		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1 -il)-1 -(3 -(hidroximetil)azetidin -1-il)etanona	F14 (Comp. 34)	593	594 (M+1)

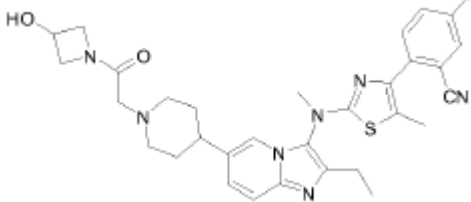
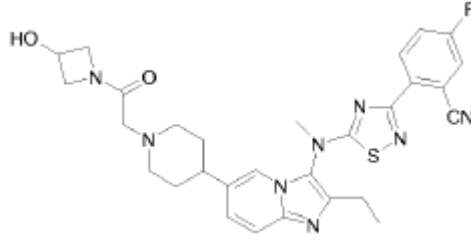
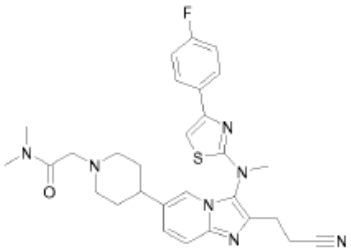
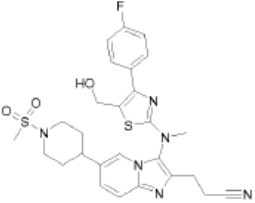
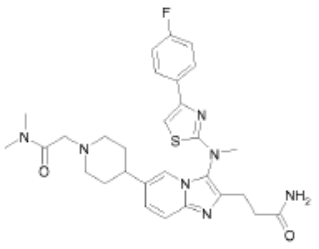
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
147		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-il)metanol	F14 (Comp. 80)	543	544 (M+1)
148		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)thiazol-5-il)metanol	F14 (Comp. 85)	609	610 (M+1)
149		(2-((6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-il)	F14 (Comp. 87)	614	615 (M+1)
150		(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-5-il)metanol	F14 (Comp. 84)	593	594 (M+1)
151		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)thiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	F14 (Comp. 115)	576	577 (M+1)

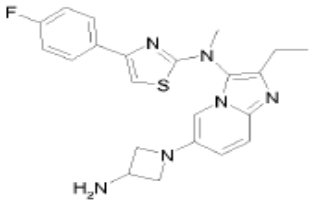
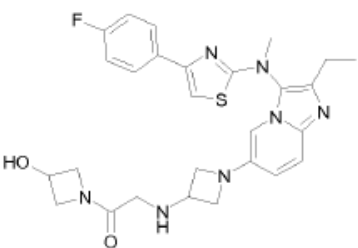
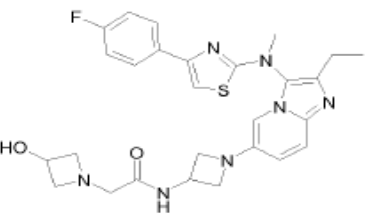
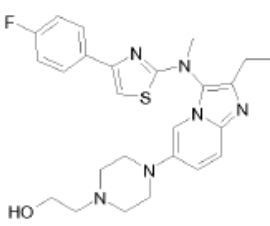
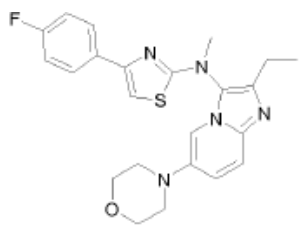
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
152		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etanona	F14 (Comp. 113)	592	593 (M+1)
153		2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona	F14 (Comp. 129)	550	551 (M+1)
154		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	F9b-F14 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)
155		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	B1-C1-F1b-D1-F7-E1-F18-F5b-F8 (Gen-10-ag)	551	552 (M+1)
156		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	578	579 (M+1)

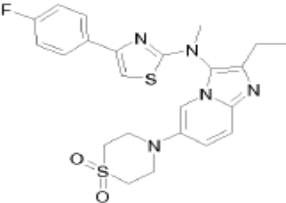
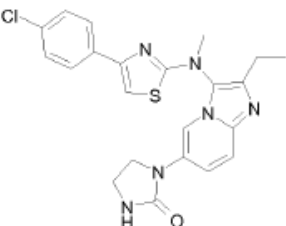
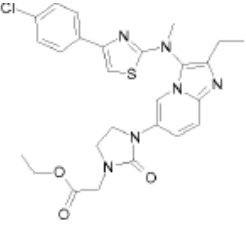
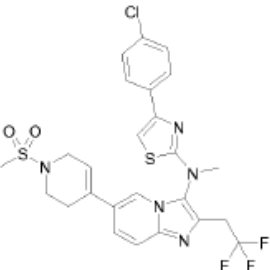
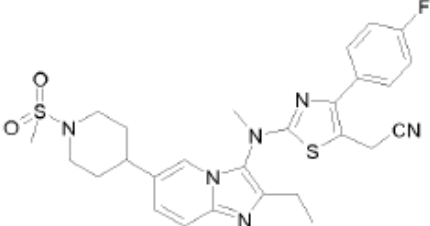
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
157		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	550	N.M
158		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F15 (Comp. 35)	617	618 (M+1)
159		1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona	F15 (Comp. 110)	644	645 (M+1)
160		1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona	F15 (Comp. 80)	609	610 (M+1)
161		2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F1a (Gen-5-m)	475	476 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
162		2-((2-etil-6-(4-(2-(3 -hidroxiazetidin-1 -il)-2-oxoetil)piperazin-1 -il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Comp. 161)	588	589 (M+1)
163		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Comp. 161)	546	547 (M+1)
164		2-((2-etil-6-(4-(2-(3 -fluoroazetidin-1 -il)-2-oxoetil)piperazin-1 -il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-i)	576	577 (M+1)
165		2-((6-(4-(2-(3,3-difluoroazetidin-1 -il)-2-oxoetil)piperazin-1 -il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-i)	594	595 (M+1)
166		2-((2-etil-6-(4-(2-(3 -hidroxiazetidin-1 -il)-2-oxoetil)piperazin-1 -il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-i)	574	575 (M+1)

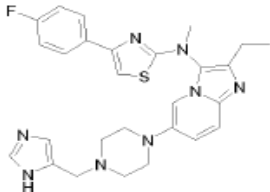
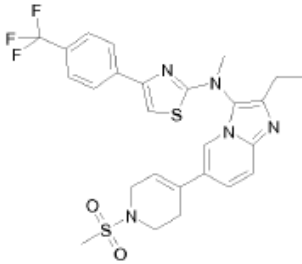
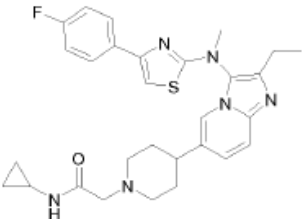
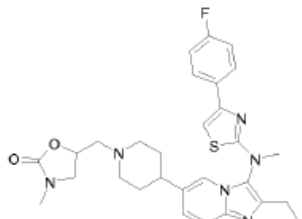
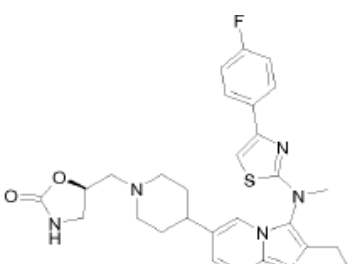
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
167		2-(2-((6-(4-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-i)	558	559 (M+1)
168		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-i)	546	547 (M+1)
169		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida	F8 (Gen-10-i)	532	533 (M+1)
170		2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-h)	573	574 (M+1)
171		2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-h)	545	546 (M+1)

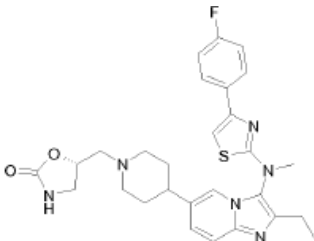
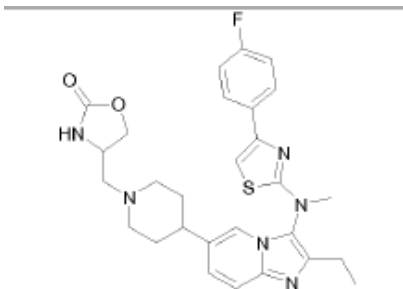
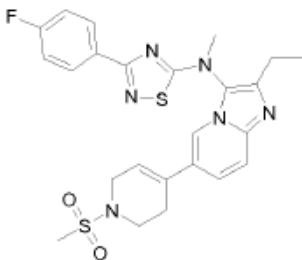
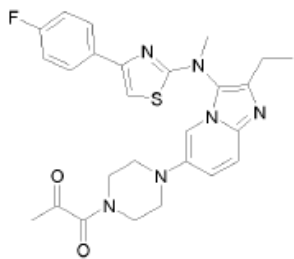
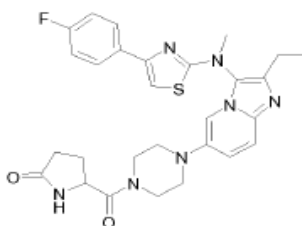
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
172		2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3 -hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-f)	587	588 (M+1)
173		2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3 -hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-fluorobenzonitrilo	F8 (Gen-10-t)	574	575 (M+1)
174		2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1 -il)-N,N-dimetilacetamida	véase Comp. 174-F8 (Gen-10-aa)	545	546 (M+1)
175		3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(i-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanonitrilo	F11-F14 (Gen-10-aa)	568	569 (M+1)
176		3-(6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida	véase Comp. 176-F5b-F8 (Gen-10-am)	563	564 (M+1)

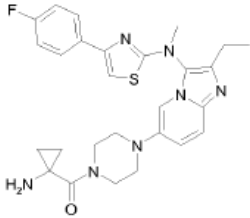
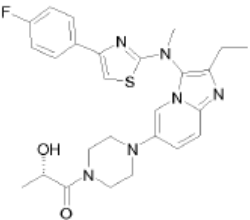
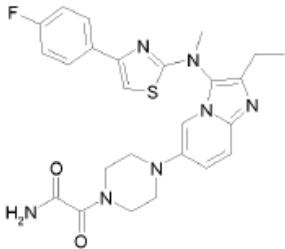
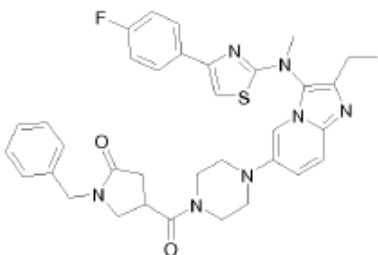
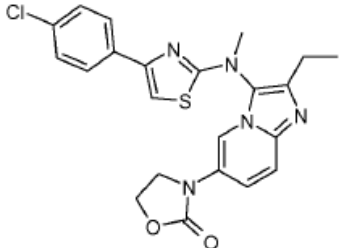
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
177		N-(6-(3-aminoazetidin-1 -il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F1b-F5a (Gen-5-b)	422	423 (M+1)
178		2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-3 -ilamino)-1 -(3 -hidroxiazetidin-1 -il)etanona	F8 (Comp. 177)	535	536 (M+1)
179		N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1 -il)acetamida	F9b-F8 (Comp. 177)	535	536 (M+1)
180		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol	F1b (Gen-5b)	480	481 (M+1)
181		N-(2-etil-6-morfolinoimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F1b (Gen-5-b)	437	438 (M+1)

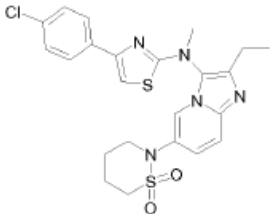
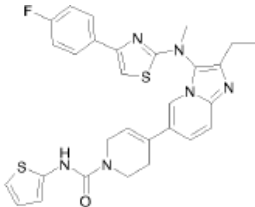
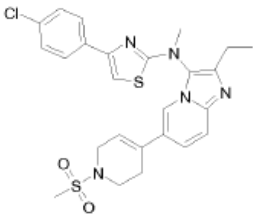
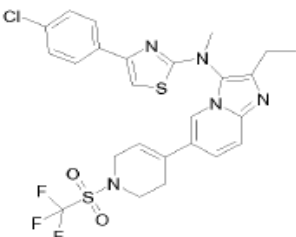
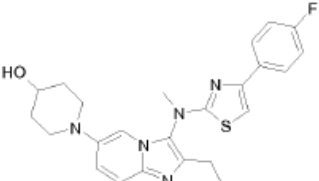
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
182		1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina	F1b (Gen-5-c)	485	486 (M+1)
183 (o Gen-10-a)		1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2-ona	F4 (Gen-5-i)	452 (³⁵ C1), 454 (³⁷ C1)	453 (³⁵ C1 M+1), 455 (³⁷ C1 M+1)
184		2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo	véase Comp. 184-F8 (Comp. 183)	538 (³⁵ C1), 540 (³⁷ C1)	539 (³⁵ C1 M+1), 541 (³⁷ C1 M+1)
185		4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ad)	581 (³⁵ C1), 583 (³⁷ C1)	NA
186		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrilo	véase comp. 186 (Comp. 147)	552	553 (M+1)

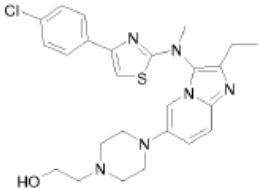
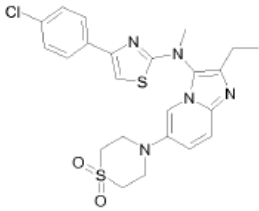
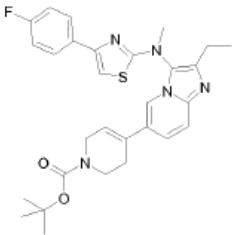
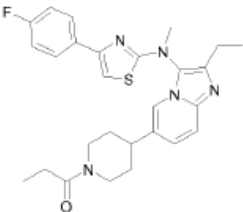
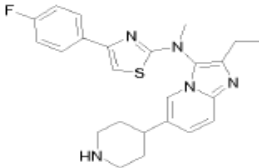
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
187		2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina	Véase Comp. 187 (Gen-9-a)	506	507 (M+1)
188		3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	F11 (Gen-10-u)	531 (³⁵ C1), 533 (³⁷ C1)	532 (³⁵ C1 M+1), 534 (³⁷ C1 M+1)
189		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina	F2 (Gen-5-ae)	496	497 (M+1)
190		2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (Gen-10-v)	519	520 (M+1)
191		2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida	F8 (gen-10-w)	521	522 (M+1)

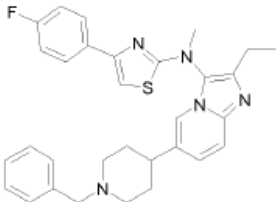
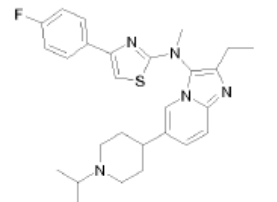
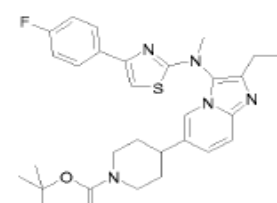
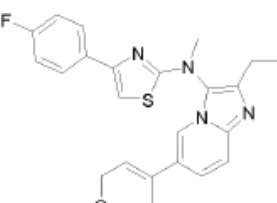
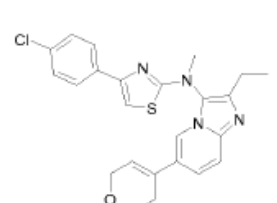
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
192		N-(6-(4-((1 H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1 -il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N - metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)
193		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil) tiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ai)	561	562 (M+1)
194		N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida	F8 (Gen-10-c)	532	533 (M+1)
195		5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)
196		(R)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
197		(S)-5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
198		4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
199		N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	F11 (Gen-10-v)	512	513 (M+1)
200		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propano-1,2-diona	F9a (Gen-10-e)	506	507 (M+1)
201		5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona	F9a (Gen-10-e)	547	548 (M+1)

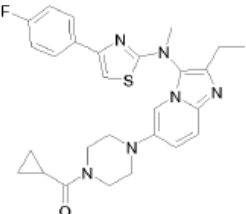
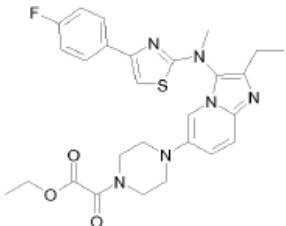
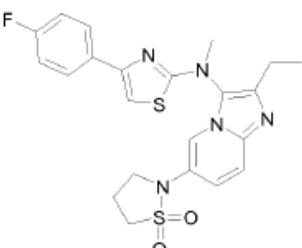
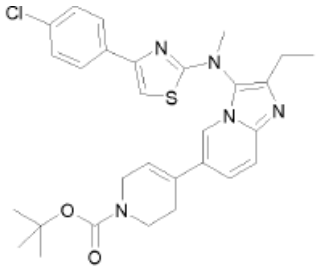
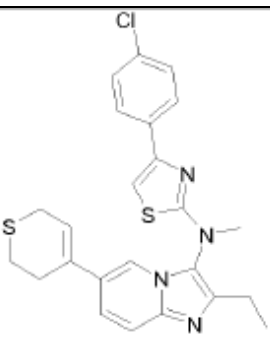
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
202		(1 -aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona	véase Comp. 202 (Gen-10-e)	519	520 (M+1)
203		(S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona	F9a (Gen-10-e)	508	509 (M+1)
204		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida	véase Comp. 204 (Gen-10-an)	507	508 (M+1)
205		1 -bencil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona	F9a (Gen-10-e)	637	638 (M+1)
206		3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazolidin-2-ona	F4 (Gen-5-i)	453 (³⁵ C1), 455 (³⁷ C1)	454 (³⁵ C1 M+1), 456 (³⁷ C1 M+1)

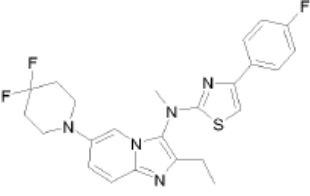
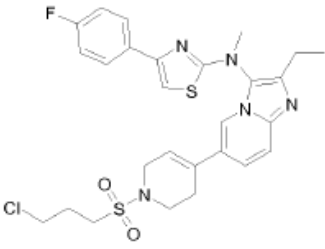
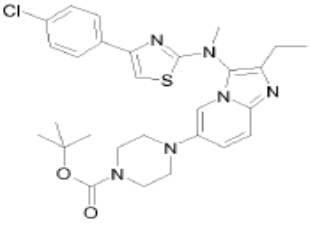
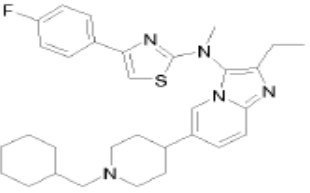
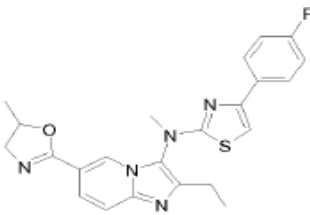
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
207		1,1-dióxido de 2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-[1,2]tiazinano	F4 (Gen-5-i)	501 (³⁵ C1 , 503 (³⁷ C1)	502 (³⁵ C1 M+1), 504 (³⁷ C1 M+1)
208		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida	F2 (Gen-5-b)	558	559 (M+1)
209		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ak)	527 (³⁵ C1 , 529 (³⁷ C1)	528 (³⁵ C1 M+1), 530 (³⁷ C1 M+1)
210		4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-ak)	581 (³⁵ C1 , 583 (³⁷ C1)	582 (³⁵ C1 M+1), 584 (³⁷ C1 M+1)
211		1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-4-ol	véase Comp. 211 (Gen-10-aq)	451	452 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
212		2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol	F1b (Gen-5-y)	496	497 (M+1)
213		1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina	F1b (Gen-5-y)	501	502 (M+1)
214		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo	F2 (Gen-5-b)	533	534 (M+1)
215		1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	F9b-F6 (Gen-10-b)	491	492 (M+1)
216 (Gen - 10-c)		N-(2-etil-6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N - metiltiazol-2-amina	E1-F6-F5a (Gen-9-c)	435	436 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
217		N-(6-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	525	526 (M+1)
218		N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	477	478 (M+1)
219		4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	F2-F6 (Gen-5-c)	535	536 (M+1)
220		N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-b)	434	435 (M+1)
221		4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-i)	450 (³⁵ Cl), 452 (³⁷ Cl)	451 (³⁵ Cl) 453 (³⁷ Cl) M+1 M+1

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
222		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol	véase Comp. 222 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
223		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
224		2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol	E1 (Gen-9-b)	529	530 (M+1)
225		4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	F1b (Gen-5-w)	553 (³⁵ C1), 555 (³⁷ C1)	554 (³⁵ C1 M+1), 556 (³⁷ C1 M+1)
226		N-(6-(4-((1 H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
227		ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona	véase Comp. 227 (Gen-10-e)	504	505 (M+1)
228		2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etilo	F9b (Gen-10-e)	536	537 (M+1)
229		[6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il] -metil-amina	véase Comp. 229 (Gen-10-ao)	471	472 (M+1)
230		4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo	F2 (Gen-5-i)	$\begin{pmatrix} 549 \\ ^{35}\text{C1} \\ 551 \\ ^{37}\text{C1} \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 550 \\ ^{35}\text{C1} \\ 552 \\ ^{37}\text{C1} \end{pmatrix}$ (M+1)
231 (Gen-10-g)		4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-etilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F2 (Gen-5-i)	$\begin{pmatrix} 466 \\ ^{35}\text{C1} \\ 468 \\ ^{37}\text{C1} \end{pmatrix}$	N.M.

Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
232		N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-ethylimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F1b (Gen-5-c)	471	472
233		N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F11 (Gen-10-b)	573 (³⁵ C1), 575 (³⁷ C1)	574 (³⁵ C1 M+1), 576 (³⁷ C1 M+1)
234		4-(3-((4-(4-clorofenil)thiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	F1b (Gen-5-y)	552 (³⁵ C1), 554 (³⁷ C1)	553 (³⁵ C1 M+1), 555 (³⁷ C1 M+1)
235		N-(6-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-yl)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F10 (Gen-10-c)	531	532 (M+1)
236		N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N -metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)

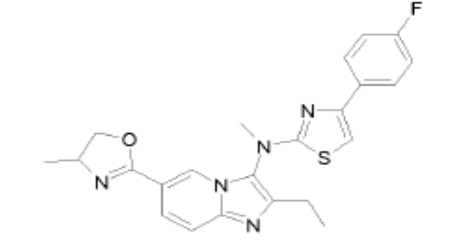
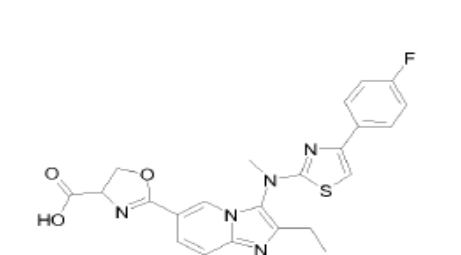
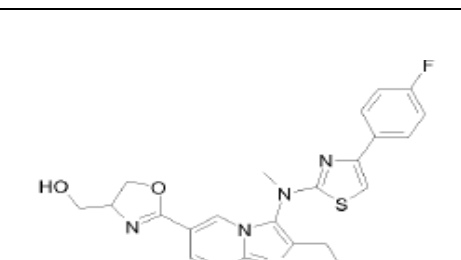
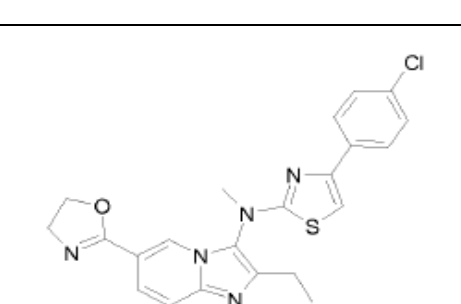
Comp.	Estructuras	Nombre	Metd. (Int)	PM	EM Med.
237		N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)
238		ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	465	466 (M+1)
239		(2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	451	452 (M+1)
240		4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina	F13-F9a-F19 (Gen-S ag)	437 (³⁵ Cl), 439 (³⁷ Cl)	438 (³⁵ Cl M+1), 440 (³⁷ Cl M+1)

Tabla IV. Datos de RMN de los compuestos de la invención.

Comp.	Datos de RMN (δ)
1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,23 - 8,13 (2 H, m), 7,24 - 7,14 (2 H, m), 7,00 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,09 (8 H, s a), 2,77 (2 H, c), 2,62 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,20 - 8,12 (2 H, m), 7,22 - 7,13 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,68 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd), 4,26 (1 H, dd), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 3,88 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,52 (1 H, m), 3,14 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,70 - 2,62 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
3	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 - 8,08 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 6,99 (2 H, s), 4,24 - 4,03 (2 H, m), 3,94 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,09 (6 H, s a), 2,82 - 2,64 (6 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,53 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 6,99 (2 H, s), 4,58 - 4,45 (1 H, m), 3,71 - 3,48 (7 H, m), 3,23 - 3,15 (2 H, m), 3,09 (4 H, s a), 2,78 - 2,69 (6 H, m), 2,60 (3 H, s), 2,07 - 2,00 (1 H, m), 2,00 - 1,90 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)
5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,24 - 7,12 (2 H, m), 6,99 (2 H, s), 4,57 - 4,46 (1 H, m), 3,70 - 3,53 (7 H, m), 3,28 - 3,04 (6 H, m), 2,83 - 2,67 (6 H, m), 2,62 (3 H, s), 2,10 - 2,00 (1 H, m), 1,99 - 1,89 (1 H, m), 1,34 (3 H, t)
6	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,25 - 7,99 (2 H, m), 7,33 - 7,06 (4 H, m), 4,62 - 4,49 (2 H, m), 4,19 (1 H, dd), 4,15 - 4,08 (1 H, m), 3,75 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,21 - 3,02 (4 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,79 - 2,66 (4 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,32 (3 H, t), 1,14 (6 H, s)
7	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 - 7,84 (2 H, m), 7,22 - 7,16 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,61 - 4,51 (1 H, m), 4,50 - 4,41 (1 H, m), 4,20 (1 H, dd), 4,04 (1 H, dd), 3,75 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,17 - 3,01 (6 H, m), 2,72 (2 H, c), 2,65 (4 H, ta), 2,55 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)
8	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,19 (2 H, d), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,46 - 4,35 (1 H, m), 3,69 - 3,43 (7 H, m), 3,27 - 3,18 (2 H, m), 3,17 - 3,03 (4 H, m), 2,76 - 2,65 (6 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,10 - 1,83 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
9	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,97 - 7,89 (2 H, m), 7,20 (2 H, s a), 7,13 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 4,48 - 4,39 (1 H, m), 3,71 - 3,42 (7 H, m), 3,25 (2 H, d), 3,17 - 3,04 (4 H, m), 2,76 - 2,65 (6 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,11 - 1,88 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
10	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,27 - 8,04 (2 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,33 - 7,16 (3 H, m), 4,61 - 4,54 (1 H, m), 4,50 (1 H, dd), 4,25 - 4,18 (1 H, m), 4,06 (1 H, dd), 3,77 (1 H, dd), 3,67 (3 H, s), 3,08 (2 H, d), 3,05 - 2,96 (2 H, m), 2,76 (2 H, dc), 2,59 (4 H, s a), 2,27 - 2,16 (2 H, m), 1,88 - 1,78 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
11	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,21 - 8,18 (2 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,30 (2 H, t), 6,31 (1 H, s a), 4,37 - 4,28 (1 H, m), 4,14 - 4,05 (1 H, m), 4,01 - 3,99 (2 H, m), 3,57 - 3,50 (2 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,86 - 2,76 (2 H, m), 2,68 (5 H, s a), 1,43 (3 H, t), 1,38 (3 H, t)
12	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,21 - 8,13 (2 H, m), 7,22 - 7,15 (2 H, m), 6,97 - 6,89 (2 H, m), 4,74 - 4,65 (1 H, m), 4,48 - 4,40 (1 H, m), 4,33 - 4,24 (1 H, m), 4,14 - 4,07 (1 H, m), 3,90 (1 H, dd), 3,63 (3 H, s a), 3,17 - 3,05 (6 H, m), 2,79 - 2,66 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)
13	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 - 8,11 (2 H, m), 7,25 - 7,13 (2 H, m), 7,02 - 6,86 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,13 (6 H, s a), 2,85 (3 H, d), 2,81 - 2,68 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)
14	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89 - 7,83 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 7,00 (1 H, s), 6,86 (1 H, dd), 6,69 (1 H, s), 4,68 (1 H, s a), 4,47 - 4,40 (1 H, m), 4,57 - 4,25 (1 H, m), 4,08 (1 H, dd), 3,89 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,11 - 3,02 (6 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,68 - 2,62 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
15	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89 - 7,83 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 7,00 (1 H, s), 6,87 (1 H, d), 6,69 (1 H, s), 4,58 - 4,48 (1 H, m), 3,71 - 3,51 (7 H, m), 3,23 - 3,14 (2 H, m), 3,00 - 3,12 (4 H, m), 2,78 - 2,64 (6 H, m), 2,12 - 1,89 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)

16	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,97 - 7,82 (2 H, m), 7,28 - 7,17 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,98 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (1 H, m), 3,73 - 3,40 (7 H, m), 3,24 (2 H, d), 3,18 - 3,02 (4 H, m), 2,77 - 2,61 (6 H, m), 2,14 - 1,84 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
17	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,84 - 7,79 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 7,34 (1 H, s), 7,04 (2 H, t), 6,62 (1 H, s), 4,65 - 4,58 (1 H, m), 4,41 - 4,36 (1 H, m), 4,24 - 4,18 (1 H, m), 4,05 - 4,01 (1 H, m), 3,86 - 3,81 (1 H, m), 3,55 (3 H, s), 3,01 - 2,93 (4 H, m), 2,71 - 2,54 (3 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,25 - 2,13 (2 H, m), 2,04 - 1,57 (4 H, m), 1,28 (3 H, t)
18	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,18 - 8,14 (2 H, m), 7,26 - 7,16 (4 H, m), 4,70 - 4,68 (1 H, m), 4,47 - 4,43 (1 H, m), 4,30 - 4,26 (1 H, m), 4,12 - 4,08 (1 H, m), 3,91 - 3,87 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,14 - 3,06 (6 H, m), 2,73 - 2,68 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
19	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,02 - 7,95 (2 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,49 (1 H, d), 7,32 - 7,23 (3 H, m), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,09 - 4,01 (1 H, m), 3,98 - 3,90 (1 H, m), 3,67 - 3,52 (4 H, m), 3,10 - 2,90 (6 H, m), 2,68 - 2,42 (6 H, m), 1,23 (3 H, t)
20	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,17 (1 H, s), 7,87 - 7,83 (2 H, m), 7,37 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 4,55 - 4,50 (1 H, m), 3,69 - 3,51 (7 H, m), 3,47 - 3,12 (2 H, m), 3,06 (4 H, s a), 2,80 - 2,68 (6 H, m), 1,99 - 2,07 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
21	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 - 7,84 (2 H, m), 7,36 - 7,23 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,89 (1 H, s), 4,55 - 4,50 (1 H, m), 3,69 - 3,52 (7 H, m), 3,22 - 3,18 (2 H, m), 3,05 (4 H, s a), 2,75 - 2,67 (6 H, m), 2,10 - 1,96 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
22	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,19 - 8,11 (2 H, m), 7,51 - 7,36 (3 H, m), 7,24 (2 H, t), 3,65 (3 H, s), 3,20 - 3,14 (4 H, m), 3,05 (2 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,74 - 2,64 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)
23	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,88 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,40 - 7,37 (2 H, m), 7,14 - 7,09 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,55 (4 H, t), 3,09 - 2,96 (4 H, m), 2,69 (2 H, c), 1,45 (9 H, s), 1,31 (3 H, t)
24	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,94 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,40 - 7,29 (2 H, m), 7,11 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,58 - 4,51 (1 H, m), 4,50 - 4,42 (1 H, m), 4,23 - 4,16 (1 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,75 (1 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,19 - 3,00 (6 H, m), 2,73 - 2,61 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)
25	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,94 - 7,82 (2 H, m), 7,59 - 7,53 (1 H, m), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,70 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 3,74 - 3,56 (7 H, m), 3,23 (2 H, d), 3,12 (4 H, s a), 2,76 (6 H, m), 2,11 - 1,92 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)
26	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,96 - 7,77 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,19 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,57 - 4,45 (1 H, m), 3,78 - 3,52 (7 H, m), 3,19 (2 H, d), 3,14 - 3,00 (4 H, m), 2,79 - 2,63 (6 H, m), 2,07 - 1,98 (1 H, m), 1,98 - 1,89 (1 H, m), 1,32 (3 H, t)
27	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,22 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 5,89 - 5,75 (1 H, m)NH, 4,53 - 4,40 (1 H, m), 3,86 - 3,68 (1 H, m), 3,67 - 3,51 (5 H, m), 3,47 - 3,35 (1 H, m), 3,23 - 3,13 (2 H, m), 3,07 (4 H, s a), 2,78 - 2,65 (6 H, m), 2,34 - 2,10 (1 H, m), 2,00 - 1,95 (3 H, m), 1,93 - 1,77 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

28	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,45 (1 H, d), 7,40 - 7,29 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, d), 5,44 - 5,36 (0,5 H, m), 5,31 - 5,22 (0,5 H, m), 4,66 - 4,51 (1 H, m), 4,42 - 4,22 (2 H, m), 4,10 - 3,96 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,20 - 3,03 (6 H, m), 2,77 - 2,61 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
30	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,97 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,39 - 7,30 (2 H, m), 7,15 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 4,27 (2 H, t), 4,00 (2 H, s), 3,60 (3 H, s), 3,16 - 3,03 (6 H, m), 2,74 - 2,60 (6 H, m), 2,28 (2 H, c), 1,30 (3 H, t)
31	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,01 - 7,80 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,39 - 7,30 (2 H, m), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,96 - 6,91 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,52 (2 H, t), 3,41 (2 H, t), 3,23 (2 H, s a), 3,17 - 3,05 (4 H, m), 2,74 - 2,67 (6 H, m), 1,95 (2 H, quint), 1,85 (2 H, quint), 1,30 (3 H, t)
32	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,20 - 7,03 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,71 - 3,57 (11 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,07 (4 H, d), 2,78 - 2,64 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
33	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,96 - 7,83 (2 H, m), 7,51 - 7,28 (3 H, m), 7,19 - 7,05 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,13 (4 H, d), 3,05 (2 H, s), 2,76 - 2,64 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
34	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 - 7,79 (2 H, m), 7,56 (1 H, d), 7,22 - 7,15 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 4,29 (1 H, t), 4,13 - 4,01 (2 H, m), 3,85 - 3,72 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,08 (6 H, s), 2,85 - 2,63 (7 H, m), 1,34 (3 H, t)
35	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,20 - 7,06 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,23 (2 H, s), 3,13 - 3,02 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,77 - 2,66 (6 H, m), 1,33 (3 H, t)
36	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,20 - 7,04 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,19 (2 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,27 (2 H, s), 3,10 (4 H, m), 2,79 - 2,68 (6 H, m), 1,33 (3 H, t), 1,28 (3 H, t)
37	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,19 - 7,05 (4 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,18 (2 H, dd), 3,60 (3 H, s), 3,33 (1 H, c), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,83 - 2,66 (6 H, m), 1,37 - 1,24 (9 H, m)
38	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 - 7,85 (2 H, m), 7,45 (1 H, d), 7,35 (1 H, dd), 7,32 (1 H, d), 7,09 (2 H, t), 6,90 (1 H, s), 3,67 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,04 - 2,15 (4 H, m), 2,70 (4 H, ta), 2,67 (2 H, c), 1,29 (3 H, t)
39	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,89 - 7,84 (2 H, m), 7,44 (1 H, d), 7,36 (1 H, dd), 7,31 (1 H, d), 7,13 - 7,09 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 3,97 (2 H, s), 2,85 (1 H, sept), 3,59 (3 H, s), 3,33 - 3,29 (4 H, m), 3,14 - 3,03 (4 H, m), 2,70 - 2,65 (6 H, m), 1,29 (3 H, t)
40	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,85 (3 H, m), 7,44 (1 H, dd), 7,38 - 7,29 (2 H, m), 7,15 (1 H, d), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 3,77 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (4 H, m), 2,73 - 2,63 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

41	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,70 (1 H, s a), 7,86 - 7,81 (2 H, m), 7,67 (1 H, d), 7,23 (1 H, dd), 7,17 (1 H, d), 7,11 - 7,06 (2 H, m), 6,69 (1 H, s), 3,83 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,15 - 3,04 (4 H, m), 2,79 - 2,71 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
42	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,93 - 7,86 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,35 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,25 - 3,13 (6 H, m), 2,96 - 2,89 (4 H, m), 2,70 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)
43	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,50 - 7,34 (3 H, m), 7,16 - 7,05 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 4,17 - 4,10 (2 H, m), 3,74 - 3,67 (2 H, m), 3,68 - 3,57 (7 H, m), 3,14 - 2,98 (4 H, m), 2,69 (2 H, c), 1,30 (3 H, t)
44	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm (2 confórmeros) 7,86 (2 H, dd), 7,57 - 7,47 (1 H, m), 7,19 (1 H, s), 7,16 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,67 (0,5 H, dd), 4,54 (0,5 H, d), 3,77 (3 H, s a), 3,70 - 3,33 (6 H, m), 3,18 - 2,89 (4 H, m), 2,72 (2 H, c), 2,28 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,77 (2 H, m), 1,49- 1,29 (12 H, m)
45	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,84 (2 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,19 (1 H, s), 7,15 - 7,02 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 3,88 - 3,62 (4 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,51 (3 H, s a), 3,32 (1 H, s a), 3,18 (1 H, s a), 3,02 (4 H, s a), 2,71 (2 H, c), 2,39 - 2,53 (0,5 H, m), 2,18 - 2,33 (0,5 H, m), 2,14 - 1,94 (1 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,32 (3 H, t)
46	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,08 (1 H, dd), 7,92 - 7,85 (3 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 7,15 (2 H, t), 4,81 - 4,76 (1 H, m), 3,91 - 3,75 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,50 - 3,29 (6 H, m), 2,94 (2 H, c), 2,64 - 2,53 (1 H, m), 2,21 - 1,93 (3 H, m), 1,44 (3H, t)
47	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,09 - 8,05 (1 H, m), 7,94 - 7,85 (3 H, m), 7,75 (1 H, s a), 7,21 (1 H, s), 7,15 (2 H, t), 3,86 - 3,52 (9 H, m), 3,49 - 3,26 (7 H, m), 2,94 (2 H, c), 2,48 - 2,28 (1 H, m), 2,18 - 2,07 (1 H, m), 1,44 (3 H, t)
48	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,86 (2 H, m), 7,73 - 7,66 (1 H, m), 7,25 - 7,25 (2 H, m), 7,16 - 7,11 (2 H, m), 6,73 (1 H, s), 3,88 - 3,76 (2 H, m), 3,76 - 3,61 (6 H, m), 3,60 - 3,18 (4 H, m), 3,16 - 3,02 (4 H, m), 2,80 (2 H, c), 2,50 - 2,40 (1 H, m), 2,20 - 2,04 (4 H, m), 1,39 (3H, t)
49	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,59 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,83 - 3,75 (2 H, m), 3,71 - 3,65 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,60 - 3,55 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,38 - 3,29 (2 H, m), 3,11 - 3,00 (4 H, m), 2,91 (3 H, s), 2,75 (2 H, c), 2,29 - 2,09 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
50	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,34 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,23 (2 H, s), 3,73 (2 H, ta), 3,60 (3 H, s), 3,54 (2 H, ta), 3,14 - 2,99 (4 H, m), 2,69 (2 H, c), 1,30 (3 H, t)
51	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,50 - 7,44 (1 H, m), 7,42 - 7,32 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,65 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,68 (2 H, c), 2,40 (2 H, c), 1,29 (3 H, t), 1,10 (3 H, t)
52	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 - 7,82 (2 H, m), 7,51 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 7,13 - 7,05 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,67 (2 H, t), 3,62 (2 H, t), 3,58 (3 H, s), 3,04 - 2,95 (4 H, m), 2,70 (2 H, c), 2,50 (2 H, t), 1,90 (2 H, quint), 1,31 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

53	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 - 7,82 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,15 - 7,04 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,77 (2 H, t), 3,67 - 3,58 (5 H, m), 3,06 - 2,94 (4 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,40 (2 H, t), 2,33 (2 H, t), 2,22 (6 H, s), 1,82 (2 H, quint), 1,33 (3 H, t)
54	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,25 (1 H, s), 7,18 (1 H, d a), 7,09 (2 H, t), 6,70 (1 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,44 - 3,34 (4 H, m), 3,21 - 3,10 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 2,76 (2 H, c), 1,35 (3 H, t)
55	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,91 - 7,87 (2 H, m), 7,47 (1 H, d), 7,40 - 7,36 (2 H, m), 7,14 - 7,08 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 3,69 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,42 (4 H, ta), 3,21 - 3,11 (6 H, m), 2,69 (2 H, c), 2,26 - 2,19 (2 H, m), 1,30 (3 H, t)
56	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,91 - 7,83 (2 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,14 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,46 (4 H, t), 3,16 - 3,05 (6 H, m), 2,74 (2 H, d), 2,70 - 2,57 (2H, m), 2,37 (6 H, s a), 2,19 - 2,08 (2H, m), 1,34 (3 H, t)
57	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,15 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,45 (4 H, ta), 3,17 - 3,03 (6 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,69 - 2,53 (6 H, m), 2,12 - 2,00 (2 H, m), 1,82 (4 H, s a), 1,34 (3 H, t)
58	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,31 (2 H, m), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 3,64 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,40 (4 H, ta), 3,22 - 3,06 (6 H, m), 2,69 (2 H, c), 2,03 - 1,90 (2 H, m), 1,30 (3 H, t)
59	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,48 (1 H, dd), 7,44 - 7,34 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,48 (4 H, ta), 3,23 - 3,08 (4 H, m), 2,70 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)
60	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,95 (1 H, d), 7,81 - 7,78 (2 H, m), 7,28 (1 H, d), 7,21 - 7,22 (1 H, m), 7,09 - 7,04 (2 H, m), 6,71 (1 H, s), 4,01 (2 H, s), 3,58 (7 H, s), 3,58 (4 H, m), 2,77 (2 H, c), 1,32 (3 H, t)
61	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,88 - 7,85 (2 H, m), 7,62 (1 H, d), 7,23 (1 H, d), 7,17 - 7,07 (3 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,51 (1 H, s a)NH, 5,68 (1 H, s a)NH, 2,90 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,56 - 3,51 (4 H, m), 3,18 - 3,06 (4 H, m), 2,75 (2 H, c), 1,34 (3 H, t)
62	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,27 (1 H, d), 7,91 - 7,81 (2 H, m), 7,59 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 4,18 (2 H, s a), 3,81 - 3,67 (4 H, m), 3,60 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 1,47 (9 H, s), 1,32 (3 H, t)
63	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,29 (1 H, dd), 7,84 (2 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,45 - 7,33 (3 H, m), 7,03 (1 H, s), 4,19 (2 H, s), 3,83 - 3,70 (4 H, m), 3,61 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 1,48 (9 H, s), 1,33 (3 H, t)

64	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89 - 7,86 (3 H, m), 7,66 (2 H, d), 7,25 - 7,22 (1 H, m), 7,14 - 7,10 (2 H, m), 4,27 - 4,21 (2 H, m), 3,82 - 3,66 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,39 (2 H, s), 3,07 - 3,04 (2 H, m), 2,79 (2 H, c), 1,37 (3 H, t), 1,32 (3 H, t)
65	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,36 (1 H, dd), 7,94 (2 H, dd), 7,67 (1 H, dd), 7,46 (1 H, dd), 7,16 (2 H, t), 7,05 - 6,90 (1 H, m), 4,11 (2 H, s), 3,89 (2 H, dd), 3,75 - 3,61 (5 H, m), 3,03 (3 H, s), 2,81 (2 H, c), 1,39 (3 H, t)
66	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 6,10 (1 H, s a), 3,97 (2 H, s a), 3,63 (3 H, s), 3,57 - 3,45 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,77 (2 H, c), 2,61 (2 H, s a), 1,36 (3 H, t)
67	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,91 - 7,86 (2 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,14 - 7,08 (2 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,24 - 6,22 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,13 - 4,09 (2 H, m), 3,66 (2 H, td), 3,63 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,66 - 2,53 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
68	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,82 (2 H, d), 7,73 (1 H, d), 7,62 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,38 (2 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,22 (1 H, s a), 4,55 - 4,31 (4 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,90 (3 H, s), 2,79 (2 H, c), 1,37 (3 H, t)
69	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 - 7,72 (2 H, m), 7,45 - 7,34 (3 H, m), 6,79 (1 H, s), 6,30 - 6,20 (1 H, m), 4,12 - 4,04 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,50 - 3,36 (2 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,80 (2 H, c), 2,53 - 2,45 (2 H, m), 1,39 (3 H, t)
70	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,84 - 7,77 (2 H, m), 7,73 (1 H, s a), 7,58 (1 H, dd), 7,43 (2 H, d), 7,34 (1 H, dd), 6,70 (1 H, s), 6,16 - 6,05 (1 H, m), 3,96 (2 H, d a), 3,63 (3 H, s), 3,55 - 3,45 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, c), 2,64 - 2,55 (2 H, m), 1,39 - 1,32 (12 H, t)
71	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,20 (1 H, d a), 7,87 (1 H, s), 7,78 (1 H, d a), 7,73 (2 H, d), 6,92 (2 H, d), 6,72 (1 H, s), 6,20 (1 H, s a), 3,97 (2 H, s a), 3,83 (3 H, s), 3,64 (3 H, s a), 3,54-3,46 (2 H, m), 2,92 (2 H, c), 2,84 (3 H, s), 2,60 (2 H, s a), 1,46 (3 H, t)
72	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,94 - 7,87 (2 H, m), 7,72 (1 H, s a), 7,59 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,26 (2 H, d a), 6,76 (1 H, s), 6,10 (1 H, m), 3,97 (2 H, s a), 3,63 (3 H, s), 3,55 - 3,44 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, c), 2,60 (2 H, s a), 1,36 (3 H, t)
73	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,72 (2 H, s), 7,62 - 7,54 (2 H, m), 7,35 (1 H, dd), 7,19 (1 H, c), 6,71 (1 H, s), 6,13 - 6,06 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,58 - 3,43 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,75 (2 H, c), 2,61 (2 H, s a), 1,35 (3 H, t)
74	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,93 (1 H, s), 7,91 - 7,82 (2 H, m), 7,63 - 7,48 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 6,21 (1 H, t), 4,13 (2 H, t), 4,00 - 3,93 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,50 (2 H, ta), 3,17 - 3,06 (2 H, m), 2,71 (2 H, c), 2,64 - 2,47 (2 H, m), 2,13 - 2,03 (2 H, m), 1,99 (3 H, s), 1,31 (3 H, t)
75	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 (1 H, s), 7,87 (2 H, dd), 7,61 - 7,47 (2 H, m), 7,09 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 6,25 - 6,17 (1 H, m), 3,98 - 3,93 (2 H, m), 3,66 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (2 H, t), 3,18 - 3,04 (2 H, m), 2,71 (2 H, c), 2,64 - 2,47 (2 H, m), 2,03 - 1,90 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

76	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,81 (2 H, d), 7,77 (1 H, s a), 7,61 (1 H, d), 7,37 (2 H, d), 7,29 (1 H, d), 6,76 (1 H, s), 5,90 (1 H, t), 3,79 (2 H, s a), 3,63 (3 H, s), 3,26 - 3,20 (2 H, m), 3,15 - 3,07 (2 H, m), 2,77 (2 H, c), 1,35 (3 H, t)
77	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 - 7,84 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,17 - 7,09 (2 H, m), 6,17 - 6,08 (1 H, m), 3,98 (2 H, s a), 3,46 - 3,59 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,77 (2 H, c), 2,58 - 2,68 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
78	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,04 (1 H, d), 7,96 - 7,92 (2 H, m), 7,65 - 7,61 (1 H, m), 7,57 - 7,54 (1 H, m), 7,10 (2 H, t), 7,03 (1 H, s), 4,37 - 4,33 (1 H, m), 4,19 - 4,16 (1 H, m), 3,75 - 3,61 (4 H, m), 2,91 - 2,78 (3 H, m), 2,73 - 2,60 (2 H, m), 1,91 - 1,66 (2 H, m), 1,52 (9 H, d), 1,39 (3H, t)
79	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,00 - 7,79 (3 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,48 - 7,41 (1 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, d), 3,96 - 3,87 (1 H, m), 3,85 - 3,72 (2 H, m), 3,63 (3 H, d), 2,87 (3 H, s), 2,85 - 2,77 (1 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,63 - 2,52 (2 H, m), 1,97 - 1,89 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
80	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,67 - 7,53 (2 H, m), 7,21 - 7,05 (3 H, m), 6,69 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,82 - 2,70 (7 H, m), 2,68 - 2,55 (1 H, m), 2,04- 1,74 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
81	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,80 (2 H, d), 7,63 (1 H, s a), 7,58 (1 H, d), 7,43 (2 H, d), 7,15 (1 H, dd), 6,70 (1 H, s), 3,99 - 3,90 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,69 (4 H, m), 2,66 - 2,55 (1 H, m), 1,96 (2 H, d), 1,90 - 1,75 (2 H, m), 1,35 (9 H, s), 1,26 (3 H, t)
82	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,82 (2 H, d), 7,70 - 7,52 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd), 6,95 (2 H, d), 6,62 (1 H, s), 3,94 (2 H, d), 3,86 (3 H, s), 3,63 (3 H, s), 2,84 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,92 - 1,74 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
83	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,73 (1 H, ddd), 7,63 - 7,53 (3 H, m), 7,24 - 7,11 (2 H, m), 6,70 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,69 (4 H, m), 2,68 - 2,56 (1 H, m), 2,01 - 1,92 (2 H, m), 1,82 (2 H, dc), 1,35 (3 H, t)
84	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,00 (2 H, d), 7,71 - 7,56 (4 H, m), 7,17 (1 H, dd), 6,88 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,80 - 2,71 (4 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 1,97 (2 H, d), 1,85 (2 H, dc), 1,36 (3 H, t)
85	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 7,91 (2 H, d), 7,62 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,26 (2 H, d), 7,16 (1 H, dd), 6,75 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 2,79 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 2,01 - 1,92 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
86	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 - 7,83 (3 H, m), 7,52 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,19 - 7,04 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 3,85 (2 H, d a), 3,70 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,23 - 3,14 (2 H, m), 2,93 (2 H, ta), 2,83 - 2,66 (3 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,90 (2 H, d a), 1,77 (2 H, dc), 1,32 (3 H, t)
87	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,91 - 7,82 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,94 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,05 - 2,96 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,75 (2 H, c), 2,66 - 2,55 (1 H, m), 2,41 (2 H, t), 2,24 (6 H, s), 2,05 - 1,88 (4 H, m), 1,86-1,71 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

88	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,68 (4 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,08 (2 H, t), 2,91 (2 H, t), 2,81 - 2,66 (3 H, m), 2,52 - 2,38 (6 H, m), 2,01 - 1,85 (4 H, m), 1,75 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)
89	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,94 - 7,82 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,85 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,08 (2 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,67 - 2,55 (6 H, m), 2,05 - 1,88 (4 H, m), 1,86 - 1,71 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)
90	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,19 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,92 (2 H, d a), 3,61 (3 H, s), 3,16 - 3,02 (1 H, m), 3,01 - 2,69 (7 H, m), 2,68 - 2,51 (1 H, m), 2,11-1,97 (2 H, m), 1,96 - 1,87 (2 H, m), 1,86 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
91	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,99 - 7,81 (3 H, m), 7,51 (2 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,96 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,75 - 3,58 (7 H, m), 3,24 (2 H, t), 2,95 (2 H, t), 2,89 - 2,66 (5 H, m), 2,55 (4 H, s a), 1,92 (2 H, d), 1,85 - 1,67 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
92	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,93 - 7,84 (3 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 3,75 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,76 - 2,66 (5 H, m), 1,90 (2 H, d a), 1,83 (2 H, dc), 1,32 (3 H, t)
93	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,91 - 7,82 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,92 (1 H, s), 4,15 (2 H, t), 3,83 (2 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,14 - 3,05 (2 H, m), 2,96 - 2,86 (2 H, m), 2,77 - 2,64 (3 H, m), 2,15 - 2,04 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 1,95 - 1,85 (2 H, m), 1,75 (2 H, dd), 1,31 (3 H, t)
94	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,96 - 7,81 (3 H, m), 7,53 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,85 (2 H, d), 3,65 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,13 - 3,07 (2 H, m), 2,93 (2 H, ta), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,03 - 1,87 (4 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
95	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,63 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,13 (2 H, t), 4,00 - 3,92 (2 H, m), 3,80 (2 H, t), 3,52 (3 H, s), 3,12 - 3,06 (2 H, m), 2,93 - 2,84 (2 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,14 - 2,03 (2 H, m), 2,00 - 1,89 (2 H, m), 1,88 - 1,74 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
96	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,05 (1 H, dd), 7,92 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd), 7,56 - 7,47 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd), 7,27 (1 H, s), 3,84 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 2,91 - 2,68 (8 H, m), 2,00 - 1,93 (2 H, m), 1,89 - 1,76 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
97	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,69 - 7,58 (3 H, m), 7,47 (1 H, dd), 7,38 (1 H, td), 7,20 (1 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,53 (3 H, s), 2,89 - 2,61 (8 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,07 - 1,94 (2 H, m), 1,93 - 1,77 (2 H, m), 1,38 (3 H, t)
98	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,71 - 7,62 (2 H, m), 7,58 (1 H, d), 7,15 (1 H, dd), 7,01 - 6,91 (2 H, m), 6,48 (1 H, s), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,81 - 2,72 (4 H, m), 2,72 - 2,61 (1 H, m), 2,53 (3 H, s), 2,04 - 1,94 (2 H, m), 1,91 - 1,82 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
99	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,08 (1 H, dd), 7,63 (1 H, s a), 7,60 (1 H, d), 7,19 (2 H, ddd), 7,11 (1 H, s), 7,10 - 7,05 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,60 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 2,81 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,58 (1 H, m), 2,03 - 1,93 (2 H, m), 1,93 - 1,76 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

100	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,29 - 8,18 (1 H, m), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd), 7,03 - 6,95 (2 H, m), 6,89 (1 H, ddd), 3,95 (2 H, d), 3,62 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (4 H, m), 2,66 - 2,57 (1 H, m), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,88 - 1,81 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
101	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,71 - 7,61 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,18 - 7,05 (3 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,54 (3 H, s), 2,88 - 2,71 (7 H, m), 2,69 - 2,56 (1 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,04 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,77 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
102	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,15 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 3,95 (2 H, d), 2,82 (3 H, s), 2,80 - 2,70 (4 H, m), 2,68 - 2,55 (1 H, m), 2,03 - 1,91 (2 H, m), 1,91 - 1,76 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
103	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89 - 7,76 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,28 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 3,95 (2 H, d), 2,83 - 2,71 (7 H, m), 2,69 - 2,60 (1 H, m), 2,00 - 1,93 (2 H, m), 1,90 - 1,76 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
104	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 - 7,83 (2 H, m), 7,63 - 7,53 (2 H, m), 7,22 - 7,05 (3 H, m), 3,97 (2 H, d), 3,67 (3 H, s), 3,60 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,82 - 2,72 (4 H, m), 2,70 - 2,59 (1 H, m), 2,04 - 1,93 (2 H, m), 1,92 - 1,78 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)
105	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,96 (1 H, s), 7,69 - 7,60 (2 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,23 (2 H, t), 3,85 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 2,91 - 2,81 (5 H, m), 2,80 - 2,68 (3 H, m), 2,00 (3 H, s), 1,99 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
106	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,56 (1 H, s a), 8,43 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd), 7,22 (1 H, d), 6,84 - 6,73 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,63 (3 H, s), 2,87 - 2,71 (7 H, m), 2,71 - 2,54 (1 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,02 - 1,92 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,37 (3 H, t)
107	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,53 (1 H, dd), 7,17 (2 H, td), 7,05 (1 H, td), 6,64 (1 H, s), 4,60 (2 H, d), 3,97 (2 H, d), 3,58 (3 H, s), 2,87 - 2,59 (8 H, m), 2,05 - 1,76 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
108	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,82 (3 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 6,20 (1 H, s a), 4,18 (2 H, c), 3,62 (3 H, s), 3,39 (2 H, s), 3,36 - 3,32 (2 H, m), 2,86 (2 H, ta), 2,72 (2 H, c), 2,61 - 2,49 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,26 (3 H, t)
109	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,88 (2 H, dd), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, dd), 7,39 (1 H, dd), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 4,17 (2 H, c), 3,61 (3 H, s), 3,24 (2 H, s), 3,07 - 3,00 (2 H, m), 2,71 (2 H, c), 2,66 - 2,54 (1 H, m), 2,38 - 2,22 (2 H, m), 1,87 - 1,74 (4 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,26 (3 H, t)
110	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,81 (2 H, m), 7,61 (1 H, s a), 7,55 (1 H, d), 7,20 (1 H, dd), 7,13 - 7,06 (2 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,72 - 4,65 (1 H, m), 4,49 - 4,42 (1 H, m), 4,31 - 4,24 (1 H, m), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,10 - 2,99 (4 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,56 - 2,45 (1 H, m), 2,28 - 2,17 (2 H, m), 1,94 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
111	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,59 - 4,45 (1 H, m), 3,72 - 3,50 (7 H, m), 3,18 (1 H, d), 3,14 (1 H, s), 3,01 - 3,11 (2 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,27 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,70 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)

112	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, dt), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,59 - 4,48 (1 H, m), 3,72 - 3,50 (7 H, m), 3,21 - 3,13 (2 H, m), 3,13 - 3,01 (2 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,56 - 2,44 (1 H, m), 2,28 - 2,18 (2 H, m), 2,09 - 1,93 (2 H, m), 1,82 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
113	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,31 (1 H, t), 4,14 - 4,00 (2 H, m), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,09 - 2,98 (4 H, m), 2,78 (3 H, m), 2,60 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,78 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
114	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, dd), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,12- 2,99 (5 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 2,57 - 2,42 (1 H, m), 2,29 - 2,11 (2 H, m), 1,87 - 1,74 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
115	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,91 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, s a), 7,54 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,49 (4 H, c), 3,15 (2 H, s), 3,07 (2 H, d a), 2,75 (2 H, c), 2,55 - 2,44 (1 H, m), 2,28 - 2,17 (2 H, m), 1,94 (2 H, c), 1,89 - 1,77 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
116	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,22 - 7,15 (1 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 3,93 (1 H, d), 3,84 - 3,66 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,22 - 3,08 (3 H, m), 3,08 - 2,94 (2 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,57 - 2,44 (1 H, m), 2,34 (1 H, c), 2,31 - 2,12 (3 H, m), 1,89 - 1,76 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
117	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,91 - 7,88 (2 H, m), 7,64 (1 H, s a), 7,57 (1 H, d), 7,23- 7,20 (1 H, m), 7,13 (2 H, t), 6,70 (1 H, s), 3,73 - 3,61 (7 H, m), 3,57 - 3,40 (2 H, m), 3,31- 3,08 (4 H, m), 2,78 (2 H, c), 2,57 - 2,34 (2 H, m), 2,29 - 2,17 (2 H, m), 1,91 - 2,04 (1 H, m), 1,90 - 1,80 (4 H, m), 1,72 - 1,62 (1 H, m), 1,37 (3 H, t)
118	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,85 - 4,77 (1 H, m), 4,52 (1 H, t), 4,23 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,00 (2 H, t), 2,78 - 2,67 (4 H, m), 2,53 - 2,43 (1 H, m), 2,36 - 2,19 (2 H, m), 1,87 - 1,79 (2 H, m), 1,79 - 1,66 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
119	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,82 - 3,73 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,58 - 3,51 (2 H, m), 3,25 (2 H, s), 3,18 - 3,05 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 2,60 - 2,49 (1 H, m), 2,34 - 2,21 (2 H, m), 1,87 - 1,79 (2 H, m), 1,79 - 1,66 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
120	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,35 (2 H, s), 3,19 (3 H, s), 3,11 (2 H, d a), 2,75 (2 H, c), 2,56 - 2,44 (1 H, m), 2,32 - 2,19 (2 H, m), 1,80 - 1,72 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
121	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm (2 confórmeros) 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,23 - 7,15 (1 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,62 (0,7 H, s), 4,35 (1,3 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,31 - 3,20 (4 H, m), 3,06 (1 H, s), 3,04 - 2,87 (2 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,57 - 2,45 (1 H, m), 2,30 - 2,14 (2 H, m), 1,93 - 1,74 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
122	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,66 - 7,48 (2 H, m), 7,22 - 6,99 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,11 (1 H, s)NH, 4,84 - 4,69 (1 H, m), 3,73 - 3,52 (4 H, m), 3,42 - 3,26 (1 H, m), 3,09 (1 H, d), 2,96 (1 H, d), 2,80 - 2,66 (3 H, m), 2,65 - 2,57 (1 H, m), 2,56 - 2,40 (1 H, m), 2,34 - 2,08 (2 H, m), 1,93 - 1,64 (4 H, m), 1,32 (3 H, t)
123	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,15 - 7,06 (2 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,66 - 3,57 (5 H, m), 3,47 (2 H, c), 3,07 (2 H, s), 2,99 - 2,90 (3 H, m), 2,81 - 2,68 (3 H, m), 2,57 - 2,48 (1 H, m), 2,30 (2 H, t), 1,93 - 1,82 (2 H, m), 1,78 - 1,66 (2 H, m), 1,39- 1,29 (5 H, m)

ES 2 638 980 T3

124	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 - 7,84 (2 H, m), 7,60 (1 H, s a), 7,54 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,09 (2 H, t), 6,66 (1 H, s), 4,58 (2 H, t), 4,33 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,12 (2H, s), 2,97 (2 H, d a), 2,74 (2 H, c), 2,53-2,45 (1 H, m), 2,17 (2 H, ta), 1,85-1,69 (4 H, m), 1,32 (3 H, t)
125	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,84 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 7,06 - 7,02 (1 H, s a)NH, 6,68 (1 H, s), 5,44 - 5,34 (1 H, s a)NH, 3,63 (3 H, s), 3,06 - 2,96 (4 H, m), 2,76 (2 H, c), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,28 (2 H, ta), 1,92 - 1,84 (2 H, m), 1,81-1,69 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
126	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,64 - 7,52 (2 H, m), 7,17 - 7,05 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,76 (1 H, d), 4,21 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,50 - 3,25 (2 H, m), 3,08 (1 H, t), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,69 - 2,51 (5 H, m), 1,90 (2 H, d), 1,85 - 1,73 (4 H, m), 1,60 (2 H, quint), 1,35 (3 H, t)
127	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,60 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,18 - 7,05 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,78 (1 H, d), 3,88 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,43 (2 H, d), 3,09 (1 H, ta), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,66 (1 H, ta), 2,46 (3 H, s), 1,91 (2 H, d), 1,71 - 1,54 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
128	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 - 7,78 (2 H, m), 7,67 - 7,51 (2 H, m), 7,20 - 7,03 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,72 (1 H, d), 4,55 - 4,36 (1 H, m), 3,94 (1 H, d), 3,85 - 3,70 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,49 - 3,28 (2 H, m), 3,22 - 3,00 (2 H, m), 2,85 - 2,68 (3 H, m), 2,67 - 2,25 (2 H, m), 1,89 (2 H, d), 1,76 - 1,46 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
129	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,64 - 7,50 (2 H, m), 7,17 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,74 (1 H, d), 4,23 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,22 - 2,98 (3 H, m), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,60 (1 H, t), 2,29 (6 H, s), 1,89 (2 H, d), 1,73 - 1,45 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
130	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,17 - 7,04 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,82 - 4,72 (1 H, m), 3,99 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,12 (1 H, t), 2,84 - 2,68 (5 H, m), 2,67 - 2,56 (3 H, m), 2,36 (6 H, s), 1,90 (2 H, t), 1,68 - 1,51 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
131	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,62 - 7,55 (2 H, m), 7,15 - 7,05 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,72 (1 H, d), 3,92 (1 H, d), 3,74 (4 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, c), 3,10 (1 H, ta), 2,75 (3 H, c), 2,62 (1 H, ta), 1,91 (2 H, d), 1,70 - 1,51 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
132	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,17 - 7,02 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,76 (1 H, d), 3,96 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 3,24 (1 H, s a)NH, 3,11 (1 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,80 - 2,71 (3 H, m), 2,69 - 2,61 (3 H, m), 2,49 (3 H, s), 1,96 - 1,82 (2 H, m), 1,69 - 1,50 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
133	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,82 (2 H, m), 7,62 - 7,56 (2 H, m), 7,17 - 7,06 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 5,24 (0,5 H, quint), 5,09 (0,5 H, quint), 4,73 (1 H, d), 4,01 - 3,76 (3 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,42 (2 H, c), 3,33 (1 H, dd), 3,27 (1 H, dd), 3,10 (1 H, t), 2,82 - 2,69 (3 H, m), 2,61 (1 H, t), 1,90 (2 H, d), 1,74 - 1,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
134	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,65 - 7,58 (2 H, m), 7,23 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,68 (1 H, s), 4,13 (1 H, t), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,87 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,20 - 3,10 (1 H, m), 3,01 - 2,88 (2 H, m), 2,76 (2 H, c), 2,63 - 2,51 (1 H, m), 2,04 - 1,84 (7 H, m), 1,77 (2 H, t), 1,35 (3 H, t)
135	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,50 - 8,43 (1 H, m), 7,93 - 7,87 (2 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,83 - 7,76 (1 H, m), 7,12 (2 H, t), 4,00 (2 H, d a), 3,61 (3 H, s), 2,99 (2 H, c), 2,88 - 2,78 (6 H, m), 2,09 - 1,99 (2 H, m), 1,93 - 1,79 (2 H, m), 1,54 (3 H, t)
136	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,23 - 8,12 (2 H, m), 7,68 - 7,53 (2 H, m), 7,25 - 7,13 (3 H, m), 3,98 (2 H, d), 3,65 (3 H, s), 2,89 - 2,70 (8 H, m), 2,10 - 1,94 (2 H, m), 1,94 - 1,77 (2 H, m), 1,38 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

137	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,10 (1 H, s), 7,75 (2 H, t), 7,54 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,25 (2 H, t), 3,68 (2 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (2 H, s) NH ₂ , 2,89 (3 H, s), 2,82 - 2,71 (3 H, m), 2,63 (2 H, c), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,81 - 1,71 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)
138	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,16 (2 H, dd), 7,58 - 7,36 (3 H, m), 7,26 (2 H, t), 4,61 - 4,53 (1 H, m), 4,54 - 4,42 (1 H, m), 4,21 (1 H, dd), 4,05 (1 H, dd), 3,77 (1 H, dd), 3,66 (3 H, s), 3,20 - 3,09 (6 H, m), 2,76 - 2,62 (6 H, m), 1,33 (3 H, t)
139	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,16 (2 H, dd), 7,51 - 7,38 (3 H, m), 7,26 (2 H, t), 4,37 - 4,28 (1 H, m), 4,09 - 3,99 (2 H, m), 3,81 - 3,72 (1 H, m), 3,70 - 3,63 (5 H, m), 3,15 (4 H, d), 3,11 (2 H, s), 2,83 - 2,64 (7 H, m), 1,33 (3 H, t)
140	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 - 8,10 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,23 - 7,14 (3 H, m), 7,10 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,24 (2 H, d), 3,16 - 3,06 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,79 - 2,65 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
141	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 - 8,12 (2 H, m), 7,63 - 7,54 (2 H, m), 7,24 (1 H, dd), 7,19 (2 H, t), 4,74 - 4,66 (1 H, m), 4,49 - 4,42 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,08 - 2,99 (4 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,57 - 2,47 (1 H, m), 2,23 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,77 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
142	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,19 - 8,11 (2 H, m), 7,59 - 7,52 (2 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,21 - 7,13 (2 H, m), 4,51 (1 H, dd), 3,71 - 3,57 (5 H, m), 3,56 - 3,46 (1 H, m), 3,19 - 3,00 (4 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,57 - 2,46 (1 H, m), 2,28 - 2,08 (4 H, m), 2,09 - 1,94 (1 H, m), 1,87 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
142	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,89 (2 H, dd), 7,48 - 7,42 (1 H, m), 7,40 - 7,28 (2 H, m), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,66 (2 H, t), 4,33 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,17 - 3,03 (4 H, m), 2,74 - 2,61 (6 H, m), 1,30 (3 H, t)
143	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,15 (2 H, dd), 7,95 (1 H, s), 7,52 (2 H, dd), 7,25 (2 H, t), 4,39 (1 H, d), 3,67 - 3,58 (4 H, m), 3,57 - 3,41 (3 H, m), 3,23 - 3,14 (2 H, m), 3,11 - 3,00 (2 H, m), 2,74 (2 H, c), 2,67 - 2,57 (1 H, m), 2,29 - 2,17 (2 H, m), 2,06 - 1,91 (2 H, m), 1,89 - 1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
144	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 - 8,12 (2 H, m), 7,64 - 7,53 (2 H, m), 7,27 - 7,23 (1 H, m), 7,19 (2 H, t), 4,33 - 4,26 (1 H, m), 4,13 - 4,04 (2 H, m), 3,86 - 3,77 (3 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,16 - 3,07 (4 H, m), 2,87 - 2,80 (1 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,64 - 2,55 (1 H, m), 2,47 - 2,34 (2 H, m), 1,90 - 1,84 (4 H, m), 1,37 (3 H, t)
145	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,21 - 8,12 (2 H, m), 7,63 - 7,50 (2 H, m), 7,24 (1 H, dd), 7,18 (2 H, t), 3,63 (3 H, s), 3,23 (2 H, s), 3,11 - 3,03 (5 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,75 (2 H, c), 2,60 - 2,49 (1 H, m), 2,34 - 2,22 (2 H, m), 1,90 - 1,80 (4 H, m), 1,36 (3 H, t)
146	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,70 (2 H, dd), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,40 - 7,30 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 4,56 (2 H, s), 4,32 (1 H, t), 4,09 - 3,98 (2 H, m), 3,76 (1 H, dd), 3,67 (2 H, d), 3,55 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (6 H, m), 2,83 - 2,74 (1 H, m), 2,74 - 2,62 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

147	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,78 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,21 - 7,10 (3 H, m), 4,69 (2 H, s), 3,96 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,81 - 2,70 (4 H, m), 2,69 - 2,59 (1 H, m), 2,03 - 1,94 (2 H, m), 1,91 - 1,77 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
148	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 - 7,75 (2 H, m), 7,68 - 7,58 (2 H, m), 7,30 (2 H, dd), 7,20 (1 H, dd), 4,71 (2 H, s), 3,97 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 2,76 (4 H, m), 2,71 - 2,57 (1 H, m), 1,99 (2 H, d), 1,85 (2 H, c a), 1,35 (3 H, t)
149	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,80 - 7,71 (2 H, m), 7,61 (1 H, s a), 7,54 (1 H, d), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 4,68 (2 H, s), 3,93 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,06 - 2,97 (2 H, m), 2,94 - 2,81 (2 H, m), 2,77 - 2,58 (3 H, m), 2,44 (2 H, t), 2,25 (6 H, s), 2,08 - 1,98 (4 H, m), 1,89 - 1,71 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
150	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,91 (2 H, d), 7,71 (2 H, d), 7,63 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 4,72 (2 H, s), 3,95 (2 H, d), 3,57 (3 H, s), 2,88 - 2,56 (8 H, m), 2,04 - 1,74 (4 H, m), 1,30 (3 H, t)
151	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,76 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 3,53 (3 H, s), 3,46 (4 H, c), 3,13 (2 H, s), 3,04 (2 H, d a), 2,71 - 2,60 (2 H, m), 2,54 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,14 (2 H, m), 1,99 - 1,89 (2 H, m), 1,88 - 1,75 (6 H, m), 1,28 (3 H, t)
152	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,74 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,48 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 4,29 - 4,21 (1 H, m), 4,03 (2 H, ta), 3,81 - 3,72 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,07 - 2,96 (4 H, m), 2,84 - 2,73 (1 H, m), 2,68 (2 H, c), 2,56 - 2,43 (1 H, m), 2,28 - 2,13 (2 H, m), 1,80 (4 H, s a.), 1,29 (3 H, t)
153	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,79 - 7,72 (2 H, m), 7,60 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,19 - 7,08 (3 H, m), 4,75 (1 H, d), 4,68 (2 H, s), 4,25 (1 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,24 - 3,03 (3 H, m), 2,81 - 2,58 (4 H, m), 2,32 (6 H, s), 1,91 (2 H, d), 1,71 - 1,52 (2 H, m), 1,33 (3 H, t)
154	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,76 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,18 - 7,10 (3 H, m), 4,81 (1 H, d), 4,68 (2 H, s), 3,99 (1 H, d), 3,56 (3 H, s), 3,12 (1 H, t), 2,82 - 2,54 (4 H, m), 2,38 (2 H, c), 1,99 - 1,83 (2 H, m), 1,80 - 1,50 (2 H, m), 1,32 (3 H, t), 1,17 (3 H, t)
155	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,78 - 7,64 (2 H, m), 7,43 (1 H, d), 7,40 - 7,32 (2 H, m), 7,17 (2 H, t), 4,56 (2 H, s), 3,55 (3 H, s), 3,28 (2 H, s), 3,18 - 3,10 (4 H, m), 3,09 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 2,74 - 2,65 (6 H, m), 1,31 (3 H, t)
156	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,74 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,09 (3 H, m), 4,73 - 4,65 (3 H, m), 4,50 - 4,43 (1 H, m), 4,27 (1 H, dd), 4,10 (1 H, dd), 3,89 (1 H, dd), 3,56 (3 H, s), 3,05 (2 H, s), 3,01 (2 H, d), 2,74 (2 H, c), 2,55 - 2,46 (1 H, m), 2,25 - 2,14 (2 H, m), 1,89 - 1,80 (2 H, m), 1,74 - 1,56 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
157	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,75 (2 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,22 - 7,11 (3 H, m), 4,67 (2 H, s), 3,56 (3 H, s), 3,21 (2 H, s), 3,09 (3 H, s), 3,08 - 3,00 (2 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 2,58 - 2,46 (1 H, m), 2,27 - 2,17 (2 H, m), 1,89 - 1,79 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
158	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,79 (2 H, dd), 7,58 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,17 - 7,11 (3 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,30 (2 H, d), 3,19 - 3,11 (4 H, m), 3,07 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 2,85-2,71 (6 H, m), 1,36 (3 H, t)

159	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 - 7,73 (2 H, m), 7,67 - 7,53 (2 H, m), 7,26 - 7,24 (1 H, m), 7,15 (2 H, t), 4,73 - 4,65 (1 H, m), 4,49 - 4,40 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,92 (1 H, dd), 3,64 (3 H, s), 3,13 (4 H, s a), 2,82 - 2,71 (2 H, m), 2,62 - 2,51 (1 H, m), 2,39 - 2,24 (2 H, m), 1,88 (4 H, s a), 1,38 (3 H, t)
160	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,84 - 7,75 (2 H, m), 7,67 - 7,57 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd), 7,15 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (2 H, m), 3,65 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,73 - 2,59 (1 H, m), 2,07 - 1,95 (2 H, m), 1,88 (2 H, dc), 1,38 (3 H, t)
161	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,63 - 7,59 (1 H, m), 7,51 - 7,44 (2 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,21 (1 H, d), 7,11 (1 H, dd), 3,51 (3 H, s), 3,13 (8 H, s a), 2,75 (2 H, c), 2,22 (3 H, s), 1,35 (3 H, t)
162	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,46 (1 H, dd), 7,42 - 7,33 (1 H, m), 7,19 (2 H, s), 4,68 (1 H, s a), 4,52 - 4,41 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,13 (1 H, dd), 3,91 (1 H, dd), 3,52 (3 H, s), 3,17 - 3,02 (6 H, m), 2,82 - 2,64 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,37 (3 H, t)
163	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (2 H, dd), 7,47 (1 H, dd), 7,33 - 7,43 (1 H, m), 7,05 - 7,24 (2 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,04 - 3,18 (6 H, m), 2,86 (3 H, d), 2,64 - 2,83 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,39 (3 H, t)
164	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,05 (1 H, dd), 7,62 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,38 (1 H, m), 7,16 - 7,25 (3 H, m), 5,36 - 5,45 (0,5 H, m), 5,18 - 5,25 (0,5 H, m), 4,45 - 4,61 (1 H, m), 4,24 - 4,44 (2 H, m), 4,05 - 4,23 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,05 - 3,17 (6 H, m), 2,64 - 2,82 (6 H, m), 1,37 (3 H, t)
165	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,04 (1 H, dd), 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,37 (1 H, ddd), 7,26 - 7,16 (3 H, m), 4,58 (2 H, t), 4,36 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,16 - 3,07 (4 H, m), 2,78 (2 H, c), 2,72 - 2,63 (4 H, m), 1,38 (3 H, t)
166	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,07 (1 H, dd), 7,57 - 7,32 (3 H, m), 7,22 - 7,09 (3 H, m), 4,77 - 4,62 (1 H, m), 4,46 (1 H, t), 4,28 (1 H, dd), 4,11 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,61 (3 H, s), 3,18 - 3,03 (6 H, m), 2,82 - 2,61 (6 H, m), 1,34 (3 H, t)
167	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,62 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,34 (1 H, m), 7,25 - 7,16 (3 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,06 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (6 H, m), 2,81 - 2,67 (6 H, m), 2,29 (2 H, quint), 1,37 (3 H, t)
168	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,07 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,37 (1 H, dd), 7,24 - 7,15 (3 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 3,18 - 3,03 (7 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,81 - 2,68 (6 H, m), 1,35 (3 H, t)
169	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,68 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,38 (1 H, dd), 7,22 - 7,17 (2 H, m), 7,11 - 7,01 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,17 - 3,07 (6 H, m), 2,85 (3 H, d), 2,79 (2 H, c), 2,76 - 2,68 (4 H, m), 1,38 (3 H, t)
170	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,09 (1 H, dd), 7,61 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,34 (1 H, m), 7,23 - 7,16 (2 H, m), 4,74 - 4,65 (1 H, m), 4,51 - 4,41 (1 H, m), 4,36 - 4,23 (1 H, m), 4,19 - 4,07 (1 H, m), 3,98 - 3,83 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,10 - 2,96 (4 H, m), 2,76 (2 H, c), 2,60 - 2,44 (1 H, m), 2,27 - 2,15 (2 H, m), 1,84 (4 H, s a), 1,35 (3 H, t)

ES 2 638 980 T3

171	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,10 - 8,01 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd), 7,56 - 7,46 (2 H, m), 7,42 (1 H, dd), 7,30 (1 H, s), 3,64 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,09 - 2,99 (2 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 2,68 - 2,57 (1 H, m), 2,30 - 2,18 (2 H, m), 1,90 - 1,79 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
172	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,70 - 7,64 (2 H, m), 7,56 - 7,48 (2 H, m), 7,43 - 7,38 (1 H, m), 4,62 - 4,55 (1 H, m), 4,54 - 4,47 (1 H, m), 4,22 (1 H, dd), 4,07 (1 H, ddd), 3,78 (1 H, dd), 3,53 (3 H, s), 3,10 (2 H, s), 3,02 (2 H, d a), 2,74 (2 H, c), 2,69 - 2,58 (1 H, m), 2,28 - 2,19 (5 H, m), 1,90 - 1,79 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
173	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,36 (1 H, dd), 7,62 - 7,55 (2 H, m), 7,52 (1 H, dd), 7,43 - 7,35 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd), 4,73 - 4,64 (1 H, m), 4,51 - 4,42 (1 H, m), 4,29 (1 H, dd), 4,12 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,71 (3 H, s), 3,11 - 3,01 (4 H, m), 2,75 (2 H, c), 2,58 - 2,48 (1 H, m), 2,29 - 2,18 (2 H, m), 1,92 - 1,78 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
174	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,04 (1 H, s), 7,96 - 7,90 (2 H, m), 7,61 - 7,55 (1 H, m), 7,37 (1 H, dd), 7,28 - 7,20 (3 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,14 (2 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,91 (6 H, s a), 2,79 (3 H, s), 2,60 - 2,54 (1 H, m), 2,12 - 2,05 (2 H, m), 1,73 - 1,62 (4 H, m)
175	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,71 (2 H, dd), 7,64 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,21 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 4,68 (2 H, d a), 3,96 (2 H, d a), 3,09 - 3,05 (2 H, m), 2,98 - 2,91 (1 H, m), 2,89 - 2,73 (6H, m), 2,68 - 2,61 (1 H, m), 2,28 - 2,16 (1 H, s a), 2,01 - 1,95 (2 H, m), 1,91 - 1,78 (2 H, m)
176	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,96 - 7,91 (2 H, m), 7,50 (1 H, d), 7,36 (1 H, s a)NH, 7,32 (1 H, d), 7,27 - 7,21 (3 H, m), 6,78 (1 H, s a)NH, 3,55 (3 H, s), 3,10 (2 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,90 (2 H, d), 2,87 - 2,65 (5 H, m), 2,60 - 2,42 (3 H, m), 2,12 - 2,04 (2 H, m), 1,75 - 1,60 (4H, m)
177	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 - 7,83 (2 H, m), 7,48 (1 H, d), 7,15 - 7,04 (2 H, m), 6,86 (1 H, d), 6,73 (1 H, dd), 6,68 (1 H, s), 4,12 (2 H, t), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,41 (2 H, c), 2,72 (2 H, c), 1,78 (2 H, s a)NH ₂ , 1,34 (3 H, t)
178	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,45 (1 H, d), 7,10 (2 H, t), 6,85 (1 H, d), 6,73 (1 H, dd), 6,67 (1 H, s), 4,76 - 4,64 (1 H, m), 4,33 - 4,21 (2 H, m), 4,03 (2 H, ta), 3,98 (1 H, dd), 3,90 (1 H, dd), 3,80 - 3,69 (1 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,56 - 3,45 (2 H, m), 3,20 (2 H, s), 2,71 (2 H, c), 1,32 (3 H, t)
179	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,49 (1 H, d), 7,42 (1 H, d)NH, 7,10 (2 H, t), 6,88 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,68 (1 H, s), 4,86 (1 H, d), 4,46 (1 H, t), 4,19 (2 H, td), 3,71 (2 H, dd), 3,66 - 3,54 (5 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,14 - 3,04 (2 H, m), 2,73 (2 H, c), 1,34 (3 H, t)
180	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,50 (1 H, d), 7,18 (1 H, s), 7,17 - 7,06 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,67 - 3,62 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,09 - 3,04 (4 H, m), 2,77 - 2,57 (8 H, m), 1,33 (3 H, t)
181	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 (2 H, dd), 7,47 (1 H, d), 7,42 - 7,29 (2 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,81 (4 H, ta), 3,61 (3 H, s), 3,12 - 2,94 (4 H, m), 2,70 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)
182	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,94 - 7,85 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,49 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,71 - 3,64 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,22 - 3,16 (4 H, m), 2,71 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)

183 (Gen 10-a)	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,31 - 8,28 (1 H, m), 7,88 - 7,84 (2 H, m), 7,72 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,41 - 7,35 (2 H, m), 7,02 (1 H, s), 3,98 - 3,93 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,56 - 3,52 (2 H, m), 2,72 (2 H, c), 1,32 (3H, t)
184	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,39 - 8,28 (1 H, m), 7,84 (2 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,57 (1 H, dd), 7,40 - 7,33 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,18 (2 H, c), 4,01 (2 H, s), 3,93 - 3,86 (2 H, m), 3,67 - 3,57 (5 H, m), 2,72 (2 H, c), 1,31 (3 H, t), 1,25 (3 H, t)
185	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,83 - 7,72 (4 H, m), 7,51 (1 H, d), 7,38 (2 H, d), 6,81 (1 H, s), 6,19 - 6,09 (1 H, m), 3,98 (2 H, d a), 3,71 - 3,56 (5 H, m), 3,56 - 3,46 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,66- 2,57 (2 H, m)
186	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,64 - 7,57 (4 H, m), 7,22 - 7,14 (3 H, m), 3,97 (2 H, d), 3,72 (2 H, d), 3,56 (3 H, s), 2,85 - 2,72 (7 H, m), 2,71 - 2,60 (1 H, m), 2,06 - 1,95 (2 H, m), 1,86 (2 H, dc), 1,37 (3 H, t)
187	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,41 (1 H, d), 8,05 - 7,90 (2 H, m), 7,65 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (1 H, dd), 7,13 (3 H, d), 6,03 (1 H, t), 4,00 - 3,87 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,47 (2 H, t), 2,82 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,64 - 2,43 (2 H, m), 1,28 (3 H, t)
188	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,18 (2 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,43 (2 H, d), 7,23 - 7,13 (2 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,44 - 3,36 (4 H, m), 3,22 - 3,09 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 1,35 (3 H, t)
189	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,01 - 7,97 (2 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,59 (1 H, d), 7,34 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,10 (1 H, s), 3,98 (2 H, s a), 3,63 (3 H, s), 3,52 (2 H, c), 2,86 (3 H, s), 2,76 (2 H, d), 2,62 (2 H, s a), 1,35 (3 H, t)
190	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,24 (2 H, dd), 7,67 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,08 (1 H, s a), 3,67 (3 H, s), 3,31 (2 H, s), 3,27 (2 H, s a), 3,08 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 2,83 - 2,49 (4 H, m), 2,54 - 2,45 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
191	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,28 - 8,20 (2 H, m), 7,61 - 7,53 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 3,67 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,03 (2 H, d a), 2,95 (3 H, s), 2,74 (2 H, c), 2,56 - 2,42 (1 H, m), 2,24 - 2,15 (2 H, m), 1,92 - 1,68 (4 H, m), 1,35 (3 H, t)
192	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 - 7,80 (2 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 7,17 (1 H, s), 7,13 - 7,05 (3 H, m), 7,01 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 3,66 (2 H, s), 3,59 (3 H, s), 3,08 (4 H, d), 2,77 - 2,65 (6 H, m), 1,32 (3 H, t)
193	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,99 (2 H, d), 7,73 (1 H, s), 7,66 (2 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,35 (1 H, dd), 6,88 (1 H, s), 6,13 - 6,08 (1 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,64 (3 H, s), 3,56 - 3,43 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,76 (2 H, c), 2,64 - 2,56 (2 H, m), 1,36 (3 H, t)
194	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,56 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,63 (3 H, s), 2,99 (2 H, s), 2,91 (2 H, d), 2,82 - 2,68 (3 H, m), 2,57 - 2,45 (1 H, m), 2,24 (2 H, ta), 1,86 (2 H, d), 1,77 - 1,66 (2 H, m), 1,35 (3 H, t), 0,85 - 0,74 (2 H, m), 0,57- 0,48 (2 H, m)

ES 2 638 980 T3

195	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,84 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 4,71 - 4,61 (1 H, m), 3,65 - 3,58 (4 H, m), 3,31 - 3,24 (1 H, t), 3,13 (1 H, d a), 3,00 (1 H, d a), 2,88 (3 H, s), 2,75 (2 H, c), 2,68 (2 H, dd), 2,55 - 2,46 (1 H, m), 2,36 - 2,18 (2 H, m), 1,86 - 1,70 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
196	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 5,23 - 5,08 (1 H, m)NH, 4,79 (1 H, quint), 3,67 (1 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,37 (1 H, t), 3,09 (1 H, d a), 2,99 (1 H, d a), 2,79 - 2,69 (3 H, m), 2,68 - 2,60 (1 H, m), 2,54 - 2,43 (1 H, m), 2,34 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,65 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
197	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,60 (1 H, s), 7,54 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 5,10 - 4,86 (1 H, m)NH, 4,79 (1 H, quint), 3,67 (1 H, t), 3,61 (3 H, s), 3,37 (1 H, t), 3,09 (1 H, s a), 2,99 (1 H, s a), 2,79 - 2,60 (4 H, m), 2,55 - 2,42 (1 H, m), 2,34 - 2,17 (2 H, m), 1,86 - 1,67 (4 H, m), 1,34 (3 H, t)
198	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,95 - 7,90 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,51 (1 H, d), 7,31 - 7,20 (4 H, m), 4,34 (1 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,96 - 3,88 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 2,96 - 2,88 (2 H, m), 2,63 - 2,38 (3 H, m), 2,38 - 2,35 (2 H, m), 2,09 - 1,93 (2 H, m), 1,72 - 1,56 (4 H, m), 1,21 (3 H, t)
199	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,28 - 8,19 (2 H, m), 7,77 - 7,68 (2 H, m), 7,46 (1 H, dd), 7,14 (2 H, t), 6,15 - 6,08 (1 H, m), 4,01 - 3,95 (2 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,58 - 3,44 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,79 (2 H, c), 2,68 - 2,57 (2 H, m), 1,35 (3 H, t)
200	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 - 7,83 (2 H, m), 7,54 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 - 7,06 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 3,78 (2 H, t), 3,65 (2 H, t), 3,60 (3 H, s), 3,09 - 3,03 (4 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,43 (3 H, s), 1,33 (3 H, t)
201	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,53 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,15 - 7,01 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 6,49 (1 H, d)NH, 4,48 (1 H, dd), 3,84 - 3,74 (2 H, m), 3,60 (5 H, s a), 3,12 - 2,96 (4 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,50 - 2,28 (3 H, m), 2,16 - 2,06 (1 H, m), 1,33 (3 H, t)
202	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,24 - 7,04 (4 H, m), 6,68 (1 H, s), 3,84 (4 H, ta), 3,61 (3 H, s), 3,04 (4 H, ta), 2,73 (2 H, c), 1,33 (3 H, t), 1,07 - 0,99 (2 H, m), 0,86- 0,77 (2 H, m)
203	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,56 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,17 - 7,03 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,52 - 4,43 (1 H, m), 3,93 - 3,70 (2 H, m), 3,66 - 3,51 (5 H, m), 3,13 - 2,97 (4 H, m), 2,74 (2 H, c), 1,40- 1,28 (6 H, m)
204	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 - 7,81 (2 H, m), 7,53 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,14 - 7,05 (3 H, m), 7,04 (1 H, s a) NH, 6,66 (1 H, s), 5,59 (1 H, s a) NH, 4,24 (2 H, t), 3,80 (2 H, t), 3,59 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 3,11 - 3,05 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
205	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (2 H, dd), 7,54 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (6 H, m), 7,14 - 7,02 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,56 (1 H, d), 4,35 (1 H, dd), 3,88 - 3,69 (2 H, m), 3,67 - 3,50 (6 H, m), 3,46 - 3,29 (2 H, m), 3,10 - 2,91 (4 H, m), 2,85 - 2,60 (4 H, m), 1,33 (3 H, t)
206	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,33 (1 H, dd), 7,84 - 7,81 (2 H, m), 7,70 (1 H, dd), 7,58 (1 H, dd), 7,36 - 7,34 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 4,49 - 4,45 (2 H, m), 4,09 - 4,04 (2 H, m), 3,60 (3H, s), 2,72 (2 H, c), 1,32 (3 H, s)

ES 2 638 980 T3

207	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,03 (1 H, dd), 7,85 (2 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, dd), 7,37 (2 H, d), 7,03 (1 H, s), 3,71 - 3,65 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,29 - 3,23 (2 H, m), 2,73 (2 H, c), 2,30 - 2,21 (2 H, m), 1,92 - 1,83 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
208	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,84 (3 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,14 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,81 - 6,75 (2 H, m), 6,64 - 6,62 (1 H, m), 6,28 - 6,18 (1 H, m), 4,16 - 4,14 (2 H, m), 3,70 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 2,72 (2 H, c), 2,64 - 2,44 (2 H, m), 1,29 (3 H, t)
209	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,91 - 7,81 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,42 - 7,33 (2 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,25 (1 H, t), 3,95 - 3,91 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,47 (2 H, td), 2,87 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,67 - 2,50 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
210	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 (1 H, s), 7,90 - 7,80 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd), 7,54 (1 H, dd), 7,43 - 7,33 (2 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,28 - 6,20 (1 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 3,80 - 3,67 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,69 - 2,55 (2 H, m), 1,32 (3 H, t)
211	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,91 (2 H, dd), 7,48 - 7,31 (3 H, m), 7,12 (2 H, t), 6,95 (1 H, s), 3,77 - 3,68 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,51 - 3,40 (2 H, m), 2,87 - 2,74 (2 H, m), 2,69 (2 H, c), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 1,73 - 1,59 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
212	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,92 - 7,84 (2 H, m), 7,50 - 7,31 (5 H, m), 7,04 (1H, s), 3,71 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 3,18 - 3,05 (4 H, m), 2,76 - 2,66 (6 H, m), 2,60 (2 H, t), 1,32 (3 H, t)
213	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,87 (2 H, d), 7,57 (1 H, d a), 7,50 (1 H, d), 7,43 - 7,36 (3 H, m), 7,04 (1 H, s), 3,71 - 3,64 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,24 - 3,17 (4 H, m), 2,70 (2 H, c), 1,31 (3 H, t)
214	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 - 7,86 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,51 (1 H, d), 7,12 - 7,07 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,18 (1 H, s a), 4,04 (2 H, s a), 3,61 (3 H, s), 3,59 (2 H, t), 2,71 (2 H, c), 2,55 - 2,38 (2 H, m), 1,45 (9 H, t), 1,31 (3 H, t)
215	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,94 - 7,82 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,94 (1 H, s), 4,66 (1 H, d), 4,07 (1 H, d), 3,62 (3 H, s), 3,16 (1 H, t), 2,89 (1 H, t), 2,79 - 2,57 (3 H, m), 2,42 (2 H, c), 1,88 (2 H, t), 1,77-1,51 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,11 (3 H, t)
216 (Gen 10-c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,90 - 7,83 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,10 (2 H, t), 6,67 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,21 - 3,14 (2 H, m), 3,82 - 3,67 (4 H, m), 2,65 - 2,55 (1 H, m), 2,88 - 2,78 (2 H, m), 2,70 - 2,51 (2 H, m), 1,34 (3 H, t)
217	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 - 7,80 (2 H, m), 7,80 (1 H, s a), 7,51 - 7,49 (1 H, m), 7,37 (1 H, dd), 7,33 (5 H, m), 7,12 - 7,08 (2 H, m), 6,92 (1 H, s), 3,60 (3H, s), 3,54 (2 H, s), 2,99 (2 H, d), 2,70 (2H, c), 2,65 - 2,56 (1 H, m), 2,22 - 2,06 (2 H, m), 1,87 - 1,67 (4 H, m), 1,31 (3 H, t)

218	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,89 - 7,86 (2 H, m), 7,81 (1 H, s), 7,51 (1 H, d), 7,38 (1 H, dd), 7,13 - 7,08 (2 H, m), 6,93 (1 H, s), 3,61 (3 H, s), 3,02 - 2,97 (2 H, m), 2,81 - 2,57 (4 H, m), 2,32 (2 H, t), 1,90 - 1,84 (2 H, m), 1,79 - 1,62 (2 H, m), 1,31 (3 H, t), 1,11- 1,05 (6 H, m)
219	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,95 - 7,82 (3 H, m), 7,51 (1 H, dd), 7,37 (1 H, dd), 7,11 (2 H, t), 6,93 (1 H, s), 4,18 (2 H, d a), 3,61 (3 H, s), 2,87 - 2,76 (1 H, m), 2,75 - 2,62 (4 H, m), 1,81 (2 H, d), 1,59 (2 H, dc), 1,44 (9 H, s), 1,31 (3 H, t)
220	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,86 - 7,91 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, dd), 7,07 - 7,14 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 6,31 - 6,27 (1 H, m), 4,31 - 4,26 (2 H, m), 3,87 (2 H, t), 3,62 (3 H, s), 2,71 (2 H, c), 2,38 - 2,52 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)
221	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,90 - 7,80 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, dd), 7,39 - 7,31 (2 H, m), 7,01 (1 H, s), 6,30 - 6,24 (1 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 3,86 (2 H, t), 3,61 (3 H, s), 2,70 (2 H, c), 2,53 - 2,35 (2 H, m), 1,31 (3 H, t)

Ejemplos biológicos

Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*

3.1. Principio

- 5 El principio del ensayo consiste en cuantificar la colina liberada con un método enzimático usando colina oxidasa y peroxidasa. La oxidación de colina por la colina oxidasa libera betaina y peróxido. El último se cuantifica en presencia de HRP que convierte el agente de detección de peróxido TOOS y 4-aminoantipirina en tinte de quinoneimina. La apariencia del tinte de quinoneimina se mide espectrofotométricamente a 555 nm y es proporcional a la cantidad de colina liberada por ENPP2. La inhibición de ENPP2 resultará en una disminución de la señal.

10 3.2. Ensayo de ENPP2 humana (hENPP2)

3.2.1. LPC como sustrato

Los valores Cl_{50} del compuesto se determinan en un ensayo bioquímico hENPP2 (UniProtKB/SwissProt ref de Secuencia Q13822) usando LPC como sustrato.

- 15 5 µl de una serie de dilución de compuesto, partiendo de la concentración más alta de 20 µM, dilución 1/5, se añade a los pocillos. hENPP2 se usa a una concentración final de 1 µg/ml o 3 µg/ml (se apreciará por el experto en la materia que la lectura de potencia es independiente de la concentración de enzima). La enzima se diluye en Tris-HCl 50 mM pH 8,5, NaCl 500 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 10 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % en un volumen total de 10 µl. La reacción se inicia por la adición de 10 µl de LPC 150 µM (palmitoílo 16:0) diluido en el mismo tampón que se describe anteriormente y la mezcla se incuba a 37 °C durante 30 min. La reacción se termina y se cuantifica la
- 20 colina por la adición de unos 25 µl de una mezcla que contiene 0,6 U/ml de colina oxidasa, 0,6 U/ml de peroxidasa, 1,8 mM de TOOS, 1,2 mM de amino-antipirina, 20 mM de EGTA (solución desarrolladora de frenado) diluida en el tampón descrito anteriormente. La luminiscencia se lee en el Envision después de una incubación de 30 min a temperatura ambiente (Excitación 555 nm, luz de excitación = 70 %).

Tabla V. Ensayo Cl_{50} de LPC hENPP2 de los compuestos de la invención.

*	> 1000 nM
**	>500 - 1000 nM
***	> 100 - 500 nM
****	0,01 - 100 nM

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
2	***
4	***
5	***
12	****
22	****
23	*
24	***
25	***
26	***
27	***
28	***
29	***
30	****
31	****
32	***
33	**
34	***
35	***
36	***
37	*
38	*
39	*
40	*
41	*
42	*
43	*
44	*
45	*
46	*
47	*
48	*
49	*
50	**

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
51	*
52	*
53	*
54	**
55	*
56	**
57	*
58	*
59	*
60	*
61	*
62	*
63	*
64	*
65	*
66	*
67	*
68	*
69	*
70	*
71	*
72	***
73	*
74	*
75	**
76	*
77	*
78	*
79	*
80	**
81	*
82	*
83	*

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
84	*
85	*
86	*
87	***
88	***
89	***
90	**
91	**
92	*
93	***
94	**
95	*
96	***
97	***
98	**
99	*
100	*
101	*
102	*
103	***
104	*
105	***
106	*
107	**
108	*
109	***
110	***
111	***
112	***
113	***
114	***
115	****
116	***

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
117	***
118	***
119	**
121	**
122	**
123	*
124	*
125	*
126	***
127	**
128	***
129	***
130	***
131	***
132	*
133	***
134	**
135	*
136	***
137	*
138	****
139	****
140	****
141	****
142	****
143	****
144	****
145	****
146	**
147	***
148	*
149	***
150	**

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
151	**
152	**
153	**
154	***
155	**
156	**
157	*
158	***
159	****
160	***
161	*
162	***
163	**
164	****
165	***
166	****
167	****
168	****
169	****
170	****
171	****
172	***
173	****
174	****
175	**
176	*
177	**
178	***
179	*
180	*
182	*
183	*

N.º de Comp.	LPC - Cl ₅₀
184	*
185	*
186	*
187	*
188	*
189	*
190	*
191	*
192	**
193	*
194	*
195	*
196	*
197	*
198	*
199	*
200	*
201	*
202	*
203	*
204	*
205	**
206	*
207	*
208	*
209	*
210	*
211	*
212	*
213	*
214	*
215	***
216	*

N.º de Comp.	LPC - CI_{50}
217	*
218	*
219	*
220	*
221	*
222	**
223	***
224	*

N.º de Comp.	LPC - CI_{50}
225	*
226	*
227	*
228	*
229	*
233	no activo
239	*

3.2.2. FS-3 como sustrato

Los valores CI_{50} del compuesto se determinan en un ensayo bioquímico hENPP2 fluorescente (UniProtKB/SwissProt ref de Secuencia Q13822) usando el sustrato FS-3 de autotaxina fluorogénico como sustrato. FS-3 es un análogo doblemente marcado de LPC en donde el fluoróforo se inactiva a través de transferencia de energía intramolecular. Sin hENPP2, la emisión de la sonda se inactiva. Si el sustrato se hidroliza por hENPP2, la emisión de la sonda no se inactiva más resultando en un aumento de la fluorescencia. La inhibición de hENPP2 por los compuestos resultará en una disminución de la señal.

10 μ l de una serie de dilución de compuesto, partiendo de la concentración más alta de 20 μ M, dilución 1/5, se añade a los pocillos. hENPP2 se usa a una concentración final de 0,4 μ g/ml o 0,64 μ g/ml (se apreciará por el experto en la materia que la lectura de potencia es independiente de la concentración de enzima). La enzima se diluye en Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 250 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % en un volumen total de 20 μ l. La mezcla de enzimas se añade a los compuestos y la mezcla resultante se incuba durante 30 min a temperatura ambiente en agitación. La reacción se inicia por la adición de 20 μ l de FS-3 0,75 μ M diluido en el mismo tampón que se describe anteriormente y la mezcla se incuba a 30 °C durante 30 min. La fluorescencia se lee en el Envision (Excitación 485 nm, emisión 520 nm).

Tabla VI. Ensayo CI_{50} de FS3 hENPP2 de los compuestos de la invención.

*	> 1000 nM
**	>500 - 1000 nM
***	> 100 - 500 nM
****	0,01 - 100 nM

N.º de Comp.	FS3 - CI_{50}
2	****
4	****
5	****
12	****
22	****
23	****
24	****

N.º de Comp.	FS3 - CI_{50}
25	****
27	****
35	****
36	****
38	****
39	****
40	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
41	****
42	****
43	****
46	****
47	****
49	****
50	****
51	****
52	****
53	****
54	****
55	****
56	****
57	****
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	****
64	****
65	****
66	****
67	****
68	****
69	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	****
80	****
81	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
82	****
86	****
87	****
88	****
89	****
90	****
91	****
92	****
93	****
94	****
95	****
96	****
98	****
99	****
100	****
101	****
103	****
105	****
106	****
108	****
109	****
110	****
111	****
112	****
113	****
114	****
115	****
116	****
118	****
124	****
125	****
126	****
128	****
133	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
134	****
135	****
136	****
137	****
138	****
141	****
143	****
145	****
147	****
155	****
156	****
157	****
158	****
159	****
160	****
162	****
166	****
167	****
168	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
179	****
180	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
191	****
192	****
194	****
199	***
200	****
201	****
203	****
204	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
224	****
225	****
226	****
227	****
229	***
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
235	****
236	***
237	****

N.º de Comp.	FS3 - Cl ₅₀
238	***
239	****
Gen-10-e	****

3.3. ENPP2 de ratón (mENPP2)

3.3.1. LPC como sustrato

5 Los valores Cl₅₀ del compuesto se determinan en un ensayo bioquímico mENPP2 (UniProtKB/SwissProt ref de Secuencia Q9R1E6) usando LPC como sustrato.

10 Cinco µl de una serie de dilución de compuesto, partiendo de la concentración más alta de 20 µM, dilución 1/5, se añade a los pocillos. mENPP2 se usa a una concentración final de 1 µg/ml. La enzima se diluye en Tris-HCl 50 mM pH 8,5, NaCl 500 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 10 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % en un volumen total de 10 µl. La reacción se inicia por la adición de 10 µl de LPC 150 µM (palmitoilo 16:0) diluido en el mismo tampón que se describe anteriormente y la mezcla se incuba a 37 °C durante 30 min. La reacción se termina y se cuantifica la colina por la adición de unos 25 µl de una mezcla que contiene 0,6 U/ml de colina oxidasa, 0,6 U/ml de peroxidasa, 1,8 mM de TOOS, 1,2 mM de amino-antipirina, 20 mM de EGTA (solución desarrolladora de frenado) diluida en el tampón descrito anteriormente. La luminiscencia se lee en el Envision después de una incubación de 30 min a temperatura ambiente (Excitación 555 nm, luz de excitación = 70 %).

15 3.3.2. FS-3 como sustrato

20 Los valores Cl₅₀ del compuesto se determinan en un ensayo bioquímico mENPP2 fluorescente (UniProtKB/SwissProt ref de Secuencia Q9R1E6) usando el sustrato FS-3 de autotaxina fluorogénico como sustrato. FS-3 es un análogo doblemente marcado de LPC en donde el fluoróforo se inactiva a través de transferencia de energía intramolecular. Sin mENPP2, la emisión de la sonda se inactiva. Si el sustrato se hidroliza por mENPP2, la emisión de la sonda no se inactiva más resultando en un aumento de la fluorescencia. La inhibición de mENPP2 por los compuestos resultará en una disminución de la señal.

25 10 µl de una serie de dilución de compuesto, partiendo de la concentración más alta de 20 µM, dilución 1/5, se añade a los pocillos. mENPP2 se usa a una concentración final de 0,4 µg/ml. La enzima se diluye en Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 250 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % en un volumen total de 20 µl. La mezcla de enzimas se añade a los compuestos y la mezcla resultante se incuba durante 30 min a temperatura ambiente en agitación. La reacción se inicia por la adición de 20 µl de FS-3 0,75 µM diluido en el mismo tampón que se describe anteriormente y la mezcla se incuba a 30 °C durante 30 min. La fluorescencia se lee en el Envision (Excitación 485 nm, emisión 520 nm).

Ejemplo 4. Ensayo de sangre completa

30 4.1. Ensayo de LPA humano

35 La sangre se recoge de voluntarios sanos quienes dieron consentimiento informado en tubos de heparina por venopunción, después se invirtieron suavemente varias veces para evitar la coagulación. Los tubos se centrifugan a 3000 rpm durante 15 min a 4 °C después el plasma se almacena a -80 °C. Los compuestos se diluyen en DMSO de manera dependiente de concentración después se dispensan 0,5 µl en una placa de 96 pocillos colocada en hielo. El plasma se descongela en hielo después se añaden 49,5 µl de plasma en el pocillo que contiene 0,5 µl de compuesto (1 % de DMSO final). Las placas se cubren con una tapa en polipropileno y se incuban a +37 °C, 5 % de CO₂, durante 2 h en agitación suave (excepto los controles que se almacenan a -20 °C).

40 Al final de la incubación, los controles se descongelan en hielo y se transfieren a las placas incubadas para el análisis CL-EM/EM con un método no validado por GLP. Para el análisis, las proteínas plasmáticas de una placa incubada de 10 µl se precipitan con un exceso de metanol que contiene el patrón interno, LPA 17:0. Después de la centrifugación, el sobrenadante correspondiente se inyecta en una columna C18. Los analitos se eluyen de la columna en condiciones isocráticas. Se usa un espectrómetro de masas API5500 QTRAP (ABSciex™) para la detección de LPA 18:2. No se prepara curva de calibrado para LPA 18:2, sin embargo las cantidades relativas se evalúan basándose en el área de picos.

45

Tabla VII. Ensayo de sangre completa humana CI_{50} de los compuestos de la invención.

*	> 1000 nM
**	>500 - 1000 nM
***	> 100 - 500 nM
****	0,01 - 100 nM

N.º de Comp.	CI_{50}
2	***
12	***
13	***
80	*
110	*

4.2. Ensayo de LPA de rata o ratón

- 5 La sangre completa se recoge de ratas o ratones por exanguinaciones en tubos de heparina, después se centrifugan a 3000 rpm durante 15 min a 4 °C, el plasma se almacena a -80 °C. Los compuestos se diluyen en DMSO de manera dependiente de concentración después se dispensan 0,5 µl en una placa de 96 pocillos colocada en hielo. El plasma se descongela en hielo después se añaden 49,5 µl de plasma en el pocillo que contiene 0,5 µl de compuesto (1 % de DMSO final). Las placas se cubren con una tapa en polipropileno y se incuban a +37 °C, 5 % de CO₂, durante 2 h en agitación suave (excepto los controles que se almacenan a -20 °C).
- 10 Al final de la incubación, los controles se descongelan en hielo y se transfieren a las placas incubadas para el análisis CL-EM/EM con un método no validado por GLP. Para el análisis, las proteínas plasmáticas de una placa incubada de 10 µl se precipitan con un exceso de metanol que contiene el patrón interno, LPA 17:0. Después de la centrifugación, el sobrenadante correspondiente se inyecta en una columna C18. Los analitos se eluyen de la columna en condiciones isocráticas. Se usa un espectrómetro de masas API5500 QTRAP (ABSciex™) para la
- 15 detección de LPA 18:2. No se prepara curva de calibrado para LPA 18:2, sin embargo las cantidades relativas se evalúan basándose en el área de picos.

Tabla VIII. Ensayo de sangre completa de rata CI_{50} de los compuestos de la invención.

*	> 1000 nM
**	>500 - 1000 nM
***	> 100 - 500 nM
****	0,01 - 100 nM

N.º de Comp.	CI_{50}
2	**
3	***
4	***
5	**
6	***
10	***

N.º de Comp.	CI_{50}
12	****
13	****
14	****
15	**
16	**
18	****

N.º de Comp.	Cl ₅₀
19	*
26	*
40	**
46	*
48	*
53	*
54	*
56	*
58	*
66	*
72	*
75	*
80	**
87	***
88	***
91	*
94	**
95	***
96	****
98	***
110	*
111	**
112	***
113	***
114	**
115	****
136	****
138	****
140	****
141	****

N.º de Comp.	Cl ₅₀
142	****
143	****
144	****
145	****
147	***
149	*
154	**
155	***
156	*
159	***
160	****
162	***
166	**
167	***
170	***
171	***
173	***
174	****
175	***
180	*
182	*
187	***
188	*
192	*
203	*
206	*
212	*
213	*
226	*

Ejemplo 5. Modelos in vivo

5.1. Modelo de humo de tabaco (TS)

5.1.1. Evaluación de reclutamiento de células inflamatorias pulmonares

5.1.1.1. *Visión de conjunto*

El objeto de este experimento es evaluar la eficiencia y la potencia de un compuesto de ensayo administrado p.o., una vez o dos veces al día los días 6 a 11, frente a los compuestos de referencia, en inflamación pulmonar inducida por 11 días de exposición a TS en ratones C57BL/6J hembra, evaluando el efecto de un compuesto de ensayo en el reclutamiento de inducido por humo de tabaco de las células inflamatorias a los pulmones.

5.1.1.2. *Protocolo*

Los compuestos de ensayo se formulan en PEG200/0,5 % de metilcelulosa (25/75, v/v) y se dan a un volumen de dosis de 10 ml/kg. Roflumilast y Dexametasona se incluyen como control positivo y negativo, respectivamente. Cada grupo de tratamiento consiste en 10 ratones.

Un primer grupo de ratones se somete a la exposición a TS diaria durante 5 días consecutivos y se sacrifican el día 6, 24 h después de la exposición final a TS.

Un segundo grupo se expone a aire durante 5 días consecutivos (exposición simulada) y se sacrifican el día 6, 24 h después de la exposición a aire final.

Los grupos tratados con compuesto y con referencia se someten a la exposición diaria de TS durante 11 días consecutivos y se sacrifican el día 12, 24 h después de la exposición final a TS. Los ratones se dosifican p.o. los días 6 a 11, dos veces al día, 1 h antes de y 6 h después de cada exposición a TS, bien con vehículo o bien el compuesto de ensayo a 3, 5, 10 o 30 mg/kg. Otro grupo se dosifica p.o. los días 6 a 11, una vez al día, 1 h antes de cada exposición a TS, bien con vehículo o bien el compuesto de ensayo a 10 mg/kg.

Un grupo adicional se dosifica p.o., una vez al día, los días 6 a 11, con roflumilast a 5 mg/kg, 1 h antes de cada exposición a TS. La Dexametasona se dosifica p.o., dos veces al día, los días 6 a 11, a 0,3 mg/kg, 1 h antes de y 6 h después de cada exposición a TS.

Para cada ratón, se realiza un BAL usando 0,4 ml de PBS. El fluido de lavado se centrifuga, el sobrenadante se retira y el sedimento de células resultante se re-suspende para los recuentos de células totales y la preparación de portaobjetos Cytospin. Las células que quedan se re-sedimentan y se congelan. Los sobrenadantes se almacenan a -40 °C para posibles análisis futuros.

Los pulmones se diseccionan y se retiran los lóbulos izquierdos, se congelan instantáneamente y se almacenan a -80 °C. Los lóbulos derechos se inflan con formalina tamponada con fosfato al 10 % (PBF) hasta una presión de 18 cm de PBF durante 20 min y después se sumergen en PBF. Después de 24 h, las muestras de lóbulo derecho se transfieren a etanol al 70 % y se almacenan a temperatura ambiente. Los datos de células se presentan como puntos de datos individuales para cada animal y el valor medio calculado para cada grupo.

Los datos se someten a un ensayo de la "t" de Student desapareado. Los datos de otros grupos se someten inicialmente a un análisis de una vía de ensayo de varianza (ANOVA), seguido de una corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones para ensayar las diferencias entre los grupos de tratamiento. Un "p" valor de < 0,05 se considera ser estadísticamente significativo.

Las inhibiciones de porcentaje para los datos de células se calculan usando la fórmula a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \frac{\text{resultado del grupo de tratamiento} - \text{resultado del grupo simulado}}{\text{resultado del grupo TS vehículo} - \text{resultado del grupo simulado}} \right) * 100$$

5.1.1.3. *Resultados*

Por ejemplo, cuando se ensaya este protocolo, el Compuesto 2 y 12 inhibieron significativamente el número de células recuperadas en el BALF, en particular macrófagos, células epiteliales y neutrófilos a 10 mg/kg dos veces al día p.o. (Compuesto 2 & 12) y 3 mg/kg dos veces al día p.o. (Compuesto 2).

5.1.2. *Evaluación de eficiencia y potencia del compuesto*

5.1.2.1. *Visión de conjunto*

Se lleva a cabo un segundo experimento de humo de tabaco (TS), dirigido a evaluar la eficiencia y la potencia de un compuesto de ensayo administrado p.o., dos veces al día los días 6 a 11, frente al compuesto de referencia, en la inflamación pulmonar inducida por 11 días de exposición a TS, leyendo los efectos en la expresión génica en los pulmones. Este segundo experimento consistió en 4 grupos de ratones.

5.1.2.2. *Protocolos*

Los tres grupos de ratones se someten a exposición a TS diaria durante 11 días consecutivos y se sacrificaron el día

12, 24 h después de la exposición final a TS. Dos grupos se dosifican, p.o., los días 6 a 11, dos veces al día (b.i.d.), 1 h antes de y 6 h después de cada exposición a TS, bien con vehículo o bien el compuesto de ensayo a 10 mg/kg. El tercer grupo se dosifica p.o., los días 6 a 11, una vez al día (q.d.) con Roflumilast a 5 mg/kg, 1 h antes de cada exposición a TS. Este grupo recibe vehículo 6 h después de cada exposición a TS. Un grupo adicional se expone a
 5 aire durante 11 días consecutivos y recibe vehículo 1 h antes de y 6 h después de la exposición los días 6 a 11. Este grupo también se sacrifica el día 12, 24 h después de la exposición final.

Todos los grupos reciben una dosis final, del tratamiento relevante, 2 h antes del sacrificio final el día 12. Un grupo final se expone a aire durante 11 días consecutivos y recibe vehículo 1 h antes de y 6 h después de la exposición los días 6 a 11. Este grupo también se sacrifica el día 12, 24 h después de la exposición final. Los ratones reciben un
 10 volumen de dosis de 10 ml/kg. Cada grupo consiste en 10 sujetos.

Los ratones se eutanizan, por sobredosis de barbiturato anestésico intra-peritoneal, el día 12, 24 h después de la exposición final a aire o TS. Todos los ratones recibieron una dosis final del tratamiento relevante, 2 h antes del sacrificio. Los pulmones se diseccionan y se colocan en tubos de 15 ml libres de ARNasa que contienen ~5 ml de solución RNAlater, asegurando que el tejido está completamente sumergido. Los pulmones se almacenan durante
 15 toda la noche a 4 °C. Siguiendo la incubación durante toda la noche, los pulmones se retiran del RNAlater, se separan los lóbulos izquierdo y derecho, se colocan en tubos individuales y se almacenan a -80 °C.

Las extracciones de ARN se realizan para 5 ratones por grupo usando Qiagen RNeasy Mini Kit de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Protocolo de tejido animal). Los ARN totales se eluyen después en agua libre de ARNasa (30 µl para cuatro muestras de referencia y 50 µl para las veinticuatro muestras de ensayo). La calidad de
 20 las muestras se evalúa por medición de su concentración de ARN usando un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 y por la medición de la integridad del ARN usando un Bioanalizador 2100 (Agilent Technologies).

Las preparaciones de ARN son de buena calidad (el valor RIN cae entre 7,6 y 9,2) y se someten a PCR cuantitativa a tiempo real (QrtPCR), lo que implicó una primera etapa de síntesis de ADNc. Para este fin, se transcriben de forma inversa 300 g de ARN total usando el Kit de síntesis de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems™) con
 25 hexámeros aleatorios. Las reacciones de PCR cuantitativa se realizan usando Quanti-Fast SYBR® Green PCR Master Mix (Qiagen™) y pares de cebadores específicos de gen para β-actina (Eurogentech™) y ensayos de cebador QuantiTect para los distintos genes ensayados (Qiagen™). Para los genes de interés, se usan los siguientes pares de cebadores Quantitect: CCL2 (QT00167832); CDK1 (QT00167734); SAA3 QT00249823), TIMP1 (QT00996282); Slc26a4 (QT00131908); LCN2 (QT00113407); CXCL5 (QT01658146), MMP12 (QT00098945); PLA1a (QT00161448); TNFsF11 (QT00147385). Las reacciones se llevan a cabo con una etapa de desnaturalización a 95 °C durante 5 min, seguido de 40 ciclos (95 °C durante 10 s, 60 °C durante 1 min) en un Sistema de PCR a Tiempo
 30 Real ViiATM7 (Applied Biosystems™).

Los datos de PCR a tiempo real para cada gen diana se expresan como cuantificación relativa $2^{-\Delta\Delta Ct}$ frente a β-actina endógena. Para el análisis estadístico, se realiza un análisis de 2 vías de varianza (ANOVA) seguido de un
 35 ensayo post-hoc de Dunnett frente al grupo vehículo-TS.

La relevancia de CCL2, CDK1, SAA3, TIMP1, Slc26a4, LCN2, CXCL5, MMP12, PLA1a y TNFsF11 hacia EPOC está bien establecida a través de los datos bibliográficos basados en el espécimen paciente. Se proporciona una referencia hacia el papel relevante para cada gen en la Tabla IX a continuación.

5.1.2.3. Resultados

El aumento en los niveles de expresión relativos provocados por el tratamiento del humo del tabaco se indica en la columna "cambio de veces TS + vehículo". El aumento pronunciado en la expresión de este gen relevante establecido hacia el tratamiento de humo del tabaco valida además la relevancia del modelo aplicado. El tratamiento de ratones con 10 mg/kg de Compuesto 2 fuerte y significativamente reduce el aumento provocado por el
 40 tratamiento del humo del tabaco. La significancia estadística del tratamiento del compuesto se indica en la Tabla VI (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 frente TS/vehículo). Roflumilast, un tratamiento aprobado para EPOC, se toma como control positivo en el experimento.

La inhibición de ENPP2 en un ajuste terapéutico suprime fuertemente el aumento en la expresión de genes relevantes a la enfermedad en pulmones de ratones tratados con humo de tabaco, proporcionando un fuerte soporte para un papel clave de ENPP2 en la patogénesis de EPOC.

Tabla IX. Niveles de expresión relativa inducida por TS en genes seleccionados

Nombre del Gen	Cambio de veces TS + vehículo	Cambio de veces TS + Compuesto 2	Referencia bibliográfica
CCL2	7,23	3,96 *	(Llinàs, et al., 2011)
SAA3	105,98	6,87 ***	(Bozinovski, et al., 2008)
TIMP1	4,76	1,34 ***	(Tilley, et al., 2011)
SLC26A4	4,27	2,17 ***	(Nakao, et al., 2008)
LCN2	7,76	2,54 ***	(Eagan, et al., 2010)
MMP12	14,40	4,99 **	(Demedts, et al., 2006)

5.2. Modelo CIA

5.2.1. Materiales

5 El Adyuvante de Freund Completado (CFA) y el adyuvante de Freund Incompleto (IFA) se obtuvieron de Difco. El colágeno bovino tipo II (CII), el lipopolisacárido (LPS) y Enbrel se obtienen de Chondrex (Isle d'Abeau, Francia); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, Francia), Whyett (jeringa inyectable de 25 mg, Francia) Acros Organics (Palo Alto, CA), respectivamente. Los diferentes reactivos usados son de calidad de reactivo y todos los disolventes son de calidad analítica.

5.2.2. Animales

10 Las ratas Agutí Oscuro (machos, 7-8 semanas de edad) se obtienen de Harlan Laboratories (Maison-Alfort, Francia). Las ratas se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (07:00 - 19:00). La temperatura se mantiene a 22 °C y se proporcionan comida y agua a discreción.

5.2.3. Artritis inducida por colágeno (CIA)

15 Un día antes del experimento, se prepara una solución de CII (2 mg/ml con ácido acético 0,05 M y se almacena a 4 °C. Justo antes de la inmunización, se mezclan volúmenes iguales de adyuvante (IFA) y CII por un homogeneizador en una botella de vidrio pre-enfriada en un baño de agua helada. Puede requerirse adyuvante adicional y homogeneización prolongada si no se forma una emulsión. 0,2 ml de la emulsión se inyectan intradérmicamente en la base de la cola de cada rata el día 1, se realiza una segunda inyección intradérmica estimulante (solución de CII a 2 mg/ml en solución salina 0,1 ml CFA) el día 9. Este método de inmunización se modifica a partir de métodos publicados (Sims, et al., 2004) (Jou, et al., 2005).

5.2.4. Diseño de estudio

25 Los efectos terapéuticos de los compuestos se ensayan en el modelo de CIA de rata. Las ratas se dividen aleatoriamente en grupos iguales y cada grupo contiene 10 ratas. Todas las ratas se inmunizan el día 1 y se estimulan el día 9. La dosificación terapéutica duró del día 16 al día 30. El grupo control negativo se trata con vehículo y el grupo control positivo con Enbrel (10 mg/kg, 3x/semana, s.c.). Un compuesto de interés se ensaya típicamente a 4 dosis, p. ej. 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg, p.o.,

5.2.5. Evaluación clínica de la artritis

30 La artritis se puntúa de acuerdo con el método descrito en la bibliografía ((Khachigian, 2006) (Lin, et al., 2007), (Nishida, et al., 2004)). El hinchamiento de cada una de las cuatro patas se clasifica con la puntuación artrítica como sigue: 0-sin síntomas; 1-rojez suave, pero definida e hinchamiento de un tipo de articulación tal como el tobillo o la muñeca, o rojez aparente e hinchamiento limitado a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados; 2-rojez moderada e hinchamiento de dos o más tipos de articulaciones; 3-rojez grave e hinchamiento de la pata entera incluyendo los dedos; 4-articulación máximamente inflamada con implicación de múltiples articulaciones (puntuación de artritis clínica acumulativa máxima de 16 por animal) (Nishida, et al., 2004).

35 Para permitir el meta-análisis de múltiples estudios los valores de puntuación clínica se normalizan como sigue:

AUC de la puntuación clínica (puntuación AUC): El área bajo la curva (AUC) del día 1 al día 14 se calcula para cada rata individual. La AUC de cada animal se divide por la AUC media obtenida para el vehículo en el estudio del que se obtienen los datos del animal y se multiplica por 100 (es decir, la AUC se expresa como un porcentaje de la AUC de vehículo promedio por estudio).

Aumento de puntuación clínica del día 1 al día 14 (Puntuación de punto final): La diferencia de puntuación clínica de cada animal se divide por la diferencia de puntuación clínica media obtenida para el vehículo en el estudio del que se obtienen los datos del animal y se multiplica por 100 (es decir, la diferencia se expresa como un porcentaje de la diferencia de puntuación clínica media por estudio).

5 5.2.6. Cambio en el peso corporal (%) después de la aparición de artritis

Clínicamente, la pérdida de peso corporal se asocia a la artritis (Shelton, Zeller, Ho, Pons, & Rosenthal, 2005); (Rall & Roubenoff, 2004); (Walsmith, Abad, Kehayias, & Roubenoff, 2004)). Por lo tanto, los cambios en el peso corporal después de la aparición de artritis pueden usarse como un punto final no específico para evaluar el efecto de los productos terapéuticos en el modelo de rata. El cambio en el peso corporal (%) después de la aparición de la artritis se calcula como sigue:

$$\text{Ratones: } \frac{\text{Peso corporal (semana 6)} - \text{Peso corporal (semana 5)}}{\text{Peso corporal (semana 5)}} * 100 \%$$

$$\text{Ratas: } \frac{\text{Peso corporal (semana 4)} - \text{Peso corporal (semana 3)}}{\text{Peso corporal (semana 3)}} * 100 \%$$

5.2.7. Radiología

Se toman fotos de rayos X de las patas traseras de cada animal individual. Se asigna un número de identidad ciego aleatorio a cada una de las fotos y la gravedad de la erosión ósea se clasifica por dos puntuadores con el sistema de puntuación radiológica de Larsen como sigue: 0-normal con contornos óseos intactos y espacio de articulación normal; 1-ligera anomalía mostrando uno cualquiera o dos de los huesos metatarsianos exteriores ligera erosión ósea; 2-anormalidad temprana definida mostrando cualquiera de tres a cinco de los huesos metatarsianos externos erosión ósea; 3-anormalidad destructiva media mostrando todos los huesos metatarsianos exteriores así como uno cualquiera o dos de los huesos metatarsianos internos erosiones óseas definidas; 4-anormalidad destructora grave mostrando todos los huesos metatarsianos exteriores erosión ósea definida y al menos una de las articulaciones metatarsianas internas completamente erosionada dejando algunos contornos de las articulaciones óseas parcialmente preservados; 5-anormalidad mutiladora sin contorno óseo. Este sistema de puntuación es una modificación de los protocolos bibliográficos (Salvemini, et al., 2001) (Bush, Farmer, Walker, & Kirkham, 2002) (Sims, et al., 2004) (Jou, et al., 2005).

5.2.8. Histología

Después del análisis radiológico, las patas traseras del ratón se fijan en formalina tamponada con fosfato al 10 % (pH 7,4), con descalcificante óseo rápido para la histología fina (Laboratorios Eurobio) y se embeben en parafina. Para asegurar la evaluación extensiva de las articulaciones artríticas, al menos cuatro secciones en serie (grosor de 5 µm) se cortan y cada serie de secciones son entre 100 µm. Las secciones se tiñen con hematoxilina y eosina (H&E). Las exámenes histológicos para la inflamación sinovial y el daño de hueso y cartílago se realizan con doble ciego. En cada pata, se evalúan cuatro parámetros usando una escala de cuatro puntos. Los parámetros son infiltración celular, gravedad de pannus, erosión del cartílago y erosión ósea. La puntuación se realiza de acuerdo con lo que sigue: 1-normal, 2-suave, 3-moderado, 4-marcado. Estas cuatro puntuaciones se suman y se representan como una puntuación adicional, es decir la "puntuación total RA".

5.2.9. Análisis por tomografía micro-computerizada (µCT) del calcáneo (hueso del talón)

La degradación ósea observada en RA ocurre especialmente en el hueso cortical y puede revelarse por análisis de µCT ((Sims, et al., 2004); (Oste, Salmon, & Dixon, 2007)). Después del escaneo y la reconstrucción en volumen 3D del hueso calcáneo, la degradación ósea se mide como el número de objetos discretos presente por rebanada, aislada *in silico* perpendicular al eje longitudinal del hueso. Cuanto más degradado está el hueso, más objetos discretos se miden. Se analizan 1000 rebanadas, distribuidas uniformemente a lo largo del calcáneo (espaciadas aproximadamente 10,8 µm).

5.2.10. PK estado estacionario

El día 7 o más tarde, las muestras de sangre se recogen en el seno retro-orbital con heparina de litio como anti-coagulante en los siguientes puntos de tiempo: predosis, 1, 3 y 6 h. Las muestras de sangre completa se centrifugan y las muestras de plasma resultantes se almacenan a -20 °C pendientes de análisis. Las concentraciones de plasma de cada compuesto de ensayo se determinan por un método CL-EM/EM en el que el espectrómetro de masas se hace funcionar en modo electropulverizador positivo. Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Winnonlin® (Pharsight®, Estados Unidos) y se asume que los niveles en plasma de predosis son iguales a los niveles en plasma de 24 h.

5.3. Ensayo de fibrosis pulmonar idiopática

5.3.1. Visión de conjunto

El modelo de fibrosis inducida por bleomicina en ratón imita las características principales de la fibrosis pulmonar humana y se usa para ensayar nuevas terapias potenciales para la fibrosis pulmonar (Walters & Kleeberger, 2008).

5.3.2. Protocolo

La eficiencia *in vivo* de un compuesto de la invención se evalúa en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina preventivo de ratón de 10 días por vía oral. Los ratones (hembras 20-25 g C57BL/6; n=10-15 por grupo) se tratan con sulfato de bleomicina (1,5 U/kg) a través de instilación intratraqueal el día 0 en anestesia de isoflurano y después se trata con los compuestos de acuerdo con el protocolo de estudio del día 1 al día 10. Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (07:00 - 19:00). La temperatura se mantiene a 22 °C y se proporcionan comida y agua a discreción. En el sacrificio, se recoge el fluido de lavado broncoalveolar (BALF; 2 x 0,75 ml PBS) de los pulmones. Este material se usa para determinar

- la cantidad de células inflamatorias infiltradas: Todas las células del BALF (por ejemplo, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y células epiteliales) se sedimentan, se resuspenden en PBS y se cuentan
- la cantidad de proteínas usando una dosificación de Bradford: esta lectura refleja la filtración vascular que ocurre, dando lugar a la formación de un exudado en los pulmones
- la cantidad de colágeno usando una dosificación de Sircol™ (Disponible de Biocolor Ltd., 8 Meadowbank Road, Carrickfergus, BT38 8YF, County Antrim, RU) Esta lectura refleja el nivel de degradación de la matriz extracelular y la remodelación del tejido que ocurre en los pulmones.

Un pulmón de cada ratón también se recoge y se prepara para el análisis histológico usando formalina tamponada neutra al 10 %.

5.4. Modelo de choque séptico

La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una rápida liberación de factor de necrosis tumoral soluble (TNF-alfa) en la periferia. Este modelo se usa para analizar bloqueantes prospectivos de la liberación de TNF *in vivo*.

Se tratan seis ratones hembra BALB/cJ (20 g) por grupo a la dosificación pretendida una vez, p.o. Treinta minutos después, se inyecta LPS (15 µg/kg; *E. coli* serotipo 0111:B4). Noventa min más tarde, los ratones se eutanizan y se recoge la sangre. Los niveles de TNF alfa circulante se determinan usando kits ELISA disponibles en el mercado. Se usa dexametasona (5 µg/kg) como un compuesto antiinflamatorio de referencia.

5.5. Modelo MAB

El modelo MAB permite una rápida evaluación de la modulación de una respuesta inflamatoria tipo RA por los productos terapéuticos (Khachigian, 2006). A los ratones DBA/J se les inyecta i.v. un cóctel de mAc dirigidos contra el colágeno II. Un día más tarde, se inicia el tratamiento con compuesto. Tres días más tarde, los ratones reciben una inyección i.p. de LPS (50 µg/ratón), resultando en una aparición rápida de la inflamación. El tratamiento del compuesto se continúa hasta 10 días después de la inyección de mAc. La inflamación se lee midiendo el hinchamiento de la pata y grabando la puntuación clínica de cada pata. La puntuación acumulativa de artritis clínica de cuatro patas se presenta para mostrar la gravedad de la inflamación. Se aplica un sistema de puntuación a cada pata usando una escala de 0-4, siendo 4 la inflamación más grave.

0 Libre de síntomas

1 Rojez suave, pero definida e hinchamiento de un tipo de articulación tal como el tobillo o la muñeca, o rojez aparente e hinchamiento limitado a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados

2 Rojez moderada e hinchamiento de dos o más tipos de articulaciones

3 Rojez grave e hinchamiento de la pata entera incluyendo los dedos

4 Articulación máximamente inflamada con implicación de múltiples articulaciones

5.6. Modelo de IBD de ratón

El modelo de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) inducida por dextran sulfato sódico (DSS) crónico de ratón es un modelo de enfermedad bien validado para la enfermedad inflamatoria del intestino (Sina, et al., 2009) (Wirtz, Neufert, Weigmann, & Neurath, 2007).

Para inducir una colitis crónica, ratones BALB/c hembra se alimentan con DSS al 4 % disuelto en agua para beber durante 4 días, seguido de 3 días de agua para beber ordinaria. Este ciclo se repite tres veces. Este protocolo induce una fuerte colitis evitando altas tasas de mortalidad. Los animales se dividen en varios grupos:

- a. intacto (agua; vehículo solo, n=10),
- b. enfermo (DSS; vehículo solo, n=10),
- c. sulfazalazina usada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día de sulfazalazina, p.o., n=10) y
- d. el compuesto ensayado (DSS; 1, 3, 10 y 30 mg/kg/día de compuesto ensayado, p.o., n=10/dosis).

5 Los parámetros clínicos se miden diariamente. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) es una combinación de las puntuaciones individuales para la pérdida de peso, la consistencia de las heces y el sangrado rectal. En la necropsia, los colon completos se retiran y se enjuagan con PBS estéril. Se diseccionan segmentos del colon distal para el análisis histológico, la medición del nivel de expresión génica y de proteínas.

5.7. Modelo de asma de ratón

10 Los modelos *in vitro* e *in vivo* para validar la eficiencia de las moléculas pequeñas hacia el asma se describe por Nials *et al.* (Nials & Uddin, 2008) (De Alba, et al., 2010), Park et al. (Park, et al., 2013) y Kudlacz *et al.* (Kudlacz, Conklyn, Andresen, Whitney-Pickett, & Changelian, 2008).

5.8. Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS

5.8.1. Visión de conjunto

15 El objeto de la prueba es evaluar el efecto de un compuesto de ensayo en un modelo de ratón de inflamación pulmonar aguda por instilación intranasal de LPS. El impacto en el reclutamiento inducido de células en el pulmón se evalúa por medición del recuento de glóbulos blancos en el fluido del lavado bronco-alveolar (BAL) con un dispositivo VetABC (medical solution gmbh, Hünenberg, Suiza).

5.8.2. Protocolo

20 Los animales (ratones BALB/c J, 18-20 g) se obtienen de Harlan Laboratories (Maison-Alfort, Francia). Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a 22 °C con acceso a discreción a agua del grifo y comida. Las cajas de arena se cambian dos veces a la semana. Para cada compuesto ensayado, se usa un grupo de 10 sujetos. Además de los grupos tratados con compuestos de ensayo, se usa un grupo control vehículo+LPS (inLPS), un grupo no tratado (intacto) y un grupo control positivo tratado con dexametasona (DEX).

25 El LPS se disuelve en solución salina para obtener una solución final de 10 µg/50 µl para instilación intranasal y se administra a 50 µl / ratón por instilación intranasal.

Los compuestos de ensayo se preparan en 15 ml de PEG200 (9 ml) / H₂O (6 ml) para dosificarse en un intervalo de 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg, y después se mantienen a temperatura ambiente en oscuridad y se administran una vez (qd) o dos veces al día (bid) durante 2 días.

30 La dexametasona (10 mg/kg, bid, p.o.) se usa como un control positivo.

El día 1, los ratones se anestesian por inhalación de isoflurano. Durante la respiración, la solución de LPS se instila intranasalmente y los ratones se monitorizan hasta la recuperación completa de la anestesia.

El día 2, los ratones se anestesian por inyección intra-peritoneal (en un volumen de 10 ml/kg) de solución anestésica (18 ml de NaCl al 0,9 % + 0,5 ml de xilazina (5 mg/kg) + 1,5 ml de quetamina (75 mg/kg)).

35 La tráquea se canula con un catéter y se realiza BAL por PBS estéril 2 x 0,75 ml. El fluido BAL retirado se agita suavemente a temperatura ambiente antes de la centrifugación a 1500 rpm durante 10 min a 4 °C.

El sobrenadante se retira y la sedimentación celular se suspende en 200 µl de PBS, se mantiene en hielo y se procesa el recuento de células totales con un dispositivo VetABC. Finalmente, los ratones se sacrifican en anestesia.

5.8.3. Análisis de datos

40 Para cada lectura, se calculan la media y sem. Se evalúa una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos intactos o tratados y el grupo Vehículo inLPS con software Prism® usando un ANOVA de una vía (para los grupos de tratamiento) seguido de un ensayo post-hoc de comparaciones múltiples de Dunnett. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001 frente al grupo Vehículo inLPS.

5.9. Estudios farmacocinéticos en roedores y perros

5.9.1. Animales

Las ratas Sprague-Dawley macho (180-200 g) y los ratones C57BL/6Rj hembra (18-22 g) se obtienen de Janvier (Francia). Los perros Beagle machos sin tratamiento previo (8-13 kg) se obtienen de Marshall BioResources (Italia).

Dos días antes de la administración del compuesto, las ratas se someten a cirugía para colocar un catéter en la vena yugular en anestesia de isoflurano. Antes de la dosificación oral, los animales se privan de comida durante al menos 16 h antes de la dosificación hasta 4 h después. El agua se proporciona a discreción. Todos los experimentos *in vivo* se llevan a cabo en una instalación dedicada libre de patógenos (22 °C).

5 5.9.2. *Estudio farmacocinético*

Los compuestos se formulan en PEG200/agua para la inyección (25/75, v/v) para la vía intravenosa y en PEG200/0,5 % de metilcelulosa (25/75, v/v) para la vía oral.

5.9.2.1. *Roedores*

Los compuestos se dosifican oralmente como una alimentación forzada esofágica única a 5 mg/kg (volumen de dosificación de 5 ml/kg) y se dosificaron intravenosamente como un bolo a través de la vena caudal a 1 mg/kg (volumen de dosificación de 5 ml/kg). En los estudios de rata, cada grupo consiste en tres ratas y las muestras de sangre se recogen a través de la vena yugular. En los estudios de ratón, cada grupo consiste en 21 ratones (n=3/punto de tiempo) y las muestras de sangre se recogen por punción intra-cardíaca en anestesia de isoflurano. Se usa Li-heparina como anti-coagulante y se toma sangre a 0,05, 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 h (vía i.v.) y 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 h (vía p.o.).

5.9.2.2. *Perros*

Los compuestos se dosifican a tres animales i.v. a través de una infusión de 10 min en la vena cefálica con un nivel de dosis de 1 mg/kg (volumen de dosis de 2 ml/kg) y después de un lavado de mínimo 3 días, se dosifica oralmente como una alimentación forzada única con un nivel de dosis de 5 mg/kg (volumen de dosis de 2 ml/kg). Las muestras de sangre se toman de la vena yugular usando tubos de vacío y Li-heparina como anticoagulante a 0,083, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 h (i.v.) y a 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 h (p.o.).

5.9.3. *Cuantificación de los niveles de compuesto en plasma*

Las muestras de sangre completa se centrifugan a 5000 rpm durante 10 min y las muestras de plasma resultantes se almacenan a -20 °C pendientes de análisis. Las concentraciones de plasma de cada compuesto de ensayo se determinan por un método CL-EM/EM.

5.9.4. *Determinación de parámetros farmacocinéticos*

Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Winnonlin® (Pharsight®, Estados Unidos).

5.9.5. *Estudio de toxicidad en ratas de 5-días*

Un estudio de toxicidad oral de 5 días con compuestos de ensayo se realiza en ratas macho Sprague-Dawley para evaluar su potencial tóxico y las toxico cinéticas, a dosis diarias de 100, 300 y 600 mg/kg/día, por alimentación forzada, al volumen de dosificación constante de 20 ml/kg/día.

Los compuestos de ensayo se formulan en PEG200/0,5 % de metilcelulosa (25/75, v/v). Cada grupo incluyó 6 ratas macho principales así como 3 animales satélite para las toxico cinéticas. A un cuarto grupo se da PEG200/0,5 % de metilcelulosa (25/75, v/v) solamente, a la misma frecuencia, volumen de dosificación y por la misma vía de administración y actúa como el grupo control vehículo.

La meta del estudio es determinar la dosis más baja que no resultó en eventos adversos (nivel de efecto adverso no observable - NOAEL).

5.9.6. *Estabilidad de hepatocitos*

Los modelos para evaluar el aclaramiento metabólico en el hepatocito se describen por McGinnity et al. Drug Metabolism and Disposition 2008, 32, 11, 1247.

5.9.7. *Responsabilidad para la prolongación de QT*

El potencial para la prolongación de QT se evalúa en la prueba de pinzamiento zonal de hERG.

Las grabaciones de pinzamiento zonal de células enteras se realizan usando un amplificador EPC10 controlado por el software Pulse v8.77 (HEKA). La resistencia en serie es típicamente menos de 10 MΩ y se compensa por más del 60 %, a las grabaciones no se restan las filtraciones. Los electrodos se fabrican a partir de pipetas de vidrio GC150TF (Harvard).

La solución de baño externa contiene: NaCl 135 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,8 mM, Glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4.

La solución de pipeta de parche interno contiene: K-gluconato 100 mM, KCl 20 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Na₂ATP 5 mM, Glutación 2 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2.

Los fármacos se perfunden usando un sistema de perfusión rápido MEV-9/EVH-9 Biológico.

- 5 Todas las grabaciones se realizan en células HEK293 que expresan establemente canales hERG. Las células se cultivan en cubreobjetos redondos de 12 mm (German glass, Bellco) anclados en la cámara de grabación usando dos barras de platino (Goodfellow). Las corrientes de hERG se evocan usando un pulso de activación a +40 mV durante 1000 ms seguido de un pulso de corriente de cola a -50 mV durante 2000 ms, el potencial de mantenimiento es -80 mV. Los pulsos se aplican cada 20 s y todos los experimentos se realizan a t.a.

Ejemplo 6. ADME

6.1. Solubilidad cinética

- 10 Partiendo de una solución madre 10 mM en DMSO, se prepara una dilución seriada del compuesto en DMSO. La serie de dilución se transfiere a una placa de 96 pocillos de fondo en F NUNC Maxisorb (N.º de Cat. 442404) y se añade tampón fosfato 0,1 M a pH 7,4 o tampón citrato 0,1 M a pH 3,0 a temperatura ambiente.

La concentración final variará de 300 µM a 18,75 µM en 5 etapas de dilución iguales. La concentración final de DMSO no excede un 3 %. Se añade pireno 200 µM en los puntos de esquina de cada placa de 96 pocillos y sirve como un punto de referencia para la calibración del eje Z en el microscopio.

- 15 Las placas de ensayo se sellan y se incuban durante 1 h a 37 °C mientras se agita a 230 rpm. Las placas se exploran después en un microscopio de luz blanca, produciendo imágenes individuales del precipitado por concentración. El precipitado se analiza y se convierte en un número con una herramienta de software que puede representarse en un gráfico. La primera concentración a la que el compuesto aparece completamente disuelto es la concentración informada; sin embargo la concentración verdadera cae en algún lugar entre esta concentración y una
20 etapa de dilución mayor.

Los valores de solubilidad medidos de acuerdo con este protocolo se informan en µM y µg/ml.

6.2. Unión a proteínas plasmáticas (Diálisis de equilibrio)

- 25 Una solución madre 10 mM del compuesto en DMSO se diluye con un factor 5 en DMSO. Esta solución se diluye adicionalmente en plasma recién descongelado de humano, de rata, de ratón o de perro (BioReclamation INC) con una concentración final de 5 µM y una concentración final de DMSO del 0,5 % (5,5 µl en 1094,5 µl de plasma en una placa de 96 pocillos PP-Masterblock (Greiner, n.º de Cat. 780285)).

- 30 Una placa Pierce Red Device con insertos (ThermoScientific, n.º de Cat. 89809) se prepara y se carga con 750 µl de PBS en la cámara de tampón y 500 µl del plasma con punta en la cámara de plasma. La placa se incuba durante 4 h a 37 °C con agitación a 230 rpm. Después de la incubación, 120 µl de ambas cámaras se transfiere a 360 µl de acetonitrilo en una placa de pocillos profundos de PP de fondo redondo de 96 pocillos (Nunc, n.º de Cat 278743) y se selló con una tapa de papel de aluminio. Las muestras se mezclan y se colocan en hielo durante 30 min. Esta placa se centrifuga después 30 min a 1200 RFC a 4 °C y el sobrenadante se transfiere a una placa de PP de fondo en V de 96 pocillos (Greiner, 651201) para análisis en CL-EM.

- 35 La placa se sella con materiales de sellado (MA96RD-04S) de Kinesis, Cambs, PE19 8YX, RU y las muestras se miden a temperatura ambiente en CL-EM (ZQ 1525 de Waters) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

Las muestras se analizan por CL-EM. El área pico del compuesto en la cámara de tampón y la cámara de plasma se consideran ser el 100 % del compuesto. El porcentaje unido a plasma deriva de estos resultados y se informa como porcentaje unido a plasma.

- 40 La solubilidad del compuesto en la concentración de ensayo final en PBS se inspecciona al microscopio para indicar si la precipitación se observa o no.

6.3. Estabilidad microsómica

Una solución madre 10 mM de compuesto en DMSO se diluye a 6 µM en un tampón fosfato 105 mM, pH 7,4 en una placa de 96 pocillos profundos (Greiner, n.º de Cat. 780285) y se pre-calienta a 37 °C.

- 45 Una solución madre de trabajo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, Roche, 10127671001) de 700 U/ml se diluye con un factor 1:700 en un tampón fosfato 105 mM, pH 7,4. Una mezcla de co-factor que contiene MgCl₂·6H₂O 0,528 M (Sigma, M2670), glucosa-6-fosfato 0,528 M (Sigma, G-7879) y NADP⁺ 0,208 M (Sigma, N-0505) se diluye con un factor 1:8 en un tampón fosfato 105 mM, pH 7,4.

- 50 Se fabrica una solución de trabajo que contiene 1 mg/ml de microsomas hepáticos (Proveedor, Xenotech) de la especie de interés (p. ej., de humano, de ratón, de rata, de perro), 0,8 U/ml de G6PDH y mezcla de co-factor (MgCl₂ 6,6 mM, glucosa-6-fosfato 6,6 mM, NADP⁺ 2,6 mM). Esta mezcla se pre-incuba durante 15 min, pero nunca más de 20 min, a temperatura ambiente.

Después de la pre-incubación, la dilución del compuesto y la mezcla que contienen los microsomas, se añaden juntos en cantidad igual y se incuban durante 30 min a 300 rpm. Para el punto de tiempo de 0 min, se añaden dos volúmenes de metanol a la dilución de compuesto antes de que se añada la mezcla de microsomas. Las concentraciones finales durante la incubación son: 3 µM de compuesto de ensayo o compuesto control, 0,5 mg/ml de microsomas, G6PDH 0,4 U/ml, MgCl₂ 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM y NaDP⁺ 1,3 mM.

Después de 30 min de incubación, la reacción se para con 2 volúmenes de metanol.

De ambos puntos de tiempo, las muestras se mezclan, se centrifugan y el sobrenadante se cosecha para el análisis en CL-EM/EM. Las respuestas de instrumento (es decir, alturas de pico) se hacen referencia a las muestras de punto de tiempo cero (como el 100 %) para determinar el porcentaje de compuesto que queda. Los compuestos patrón Propranolol y Verapamilo se incluyen en el diseño de prueba.

Los datos de la estabilidad microsómica se expresan como porcentaje de la cantidad total de compuesto que queda después de 30 min.

6.4. Inhibición de CYP

6.4.1. Inhibición de CYP directa

El potencial inhibitorio directo *in vitro* (CI₅₀) de los compuestos en isoenzimas de citocromo P450 en microsomas de hígado humano (HLM) en conjunto se determina en base al proyecto de la FDA Guidance for Industry (Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

Se usan los siguientes sustratos sonda: fenacetina para CYP1A2, diclofenac para CYP2C9, S(+)-mefenitoína para CYP2C19, bufuralol para CYP2D6 y testosterona para CYP3A4. Se usan los siguientes inhibidores controles positivos: α-naftoflavona para CYP1A2, sulfafenazol para CYP2C9, tranilcipromina para CYP2C19, quinidina para CYP2D6 y cetoconazol para CYP3A4.

6.4.2. Inhibición de CYP3A4 dependiente de tiempo

La Inhibición de CYP3A4 dependiente de tiempo por los compuestos, evaluados en HLM en conjunto, se determina a través de la determinación de la CI₅₀ de acuerdo con Grimm *et al.* Drug Metabolism and Disposition **2009**, 37, 1355-1370 y el proyecto de la FDA Guidance for Industry (Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. La testosterona se usa como sustrato sonda y la toleandomicina se usa como control positivo.

6.5. Permeabilidad de Caco2

Los ensayos de Caco-2 bidireccionales se realizan como se describe a continuación. Las células Caco-2 se obtienen de la European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) y se usan después de un cultivo celular de 21 días en placas Transwell de 24 pocillos (Fisher TKT-545-020B).

2x10⁵ células/pocillo se siembran en medio de crecimiento en placa que consiste en DMEM + GlutaMAXI + 1 % de NEAA + 10 % de FBS (FetalClone II) + 1 % de Pen/Strep. El medio se cambia cada 2-3 días.

Los compuestos de ensayo y de referencia (propranolol y rodamina 123 o vinblastina, todos obtenidos de Sigma) se preparan en Solución de Sal Equilibrada de Hanks que contiene HEPES 25 mM (pH 7,4) y se añaden bien a las cámaras apical (125 µl) o basolateral (600 µl) del ensamblaje de la placa Transwell a una concentración de 10 µM con una concentración final de DMSO del 0,25 %.

Se añade Amarillo Lucifer 50 µM (Sigma) al tampón donador en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas celulares monitorizando la permeación del Amarillo Lucifer. Ya que el Amarillo Lucifer (LY) no puede permear libremente las barreras lipófilas, un alto grado de transporte de LY indica una integridad débil de la capa celular.

Después de 1 h de incubación a 37 °C agitando en un agitador orbital a 150 rpm, se toman alícuotas de 70 µl tanto de la cámara apical (A) como basal (B) y se añaden a 100 µl de una solución de acetonitrilo:agua 50:50 que contiene patrón interno analítico (carbamazepina 0,5 µM) en una placa de 96 pocillos.

El Amarillo Lucifer se mide con un Spectramax Gemini XS (Ex 426 nm y Em 538 nm) en una placa de 96 pocillos limpia que contiene 150 µl de líquido del lado basolateral y apical.

Las concentraciones de compuesto en las muestras se miden por cromatografía líquida de alto rendimiento/espectroscopía de masas (CL-EM/EM).

Los valores de permeabilidad aparente (Papp) se calculan a partir de la relación:

$$Papp = \frac{[\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}} \times V_{\text{aceptor}}}{([\text{compuesto}]_{\text{donador inicial}} \times V_{\text{donador}}) / T_{\text{inc}} \times V_{\text{donador}} / \text{área}}$$

superficial $\times 60 \times 10^{-6}$ cm/s

V = volumen de la cámara

Tinc = tiempo de incubación.

Área superficial = $0,33 \text{ cm}^2$

- 5 Las relaciones de Eflujo, como una indicación del eflujo activo desde la superficie de la célula apical, se calculan usando la relación de Papp B>A/ Papp A>B.

Se usan los siguientes criterios de aceptación de la prueba:

Propranolol: Valor Papp (A>B) $\geq 20(\times 10^{-6} \text{ cm/s})$

Rodamina 123 o Vinblastina: Valor Papp (A>B) $< 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ con relación de Eflujo ≥ 5

- 10 Permeabilidad del Amarillo Lucifer: $\leq 100 \text{ nm/s}$

Referencias

- Bandoh, K., Aoki, J., Taira, A., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (2000). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett*, 478(1-2), 159-65.
- 15 Baumforth, K. R. (2005). Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*, 106(6), 2138-2146.
- Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., MacGregor, L., Black, J., Giannakis, E., . . . Anderson, G. P. (2008). Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(3), 269-78.
- 20 Braddock, D. T. (2010). Autotaxin and lipid signaling pathways as anticancer targets. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(6), 629-37.
- Bundgard, H. (1985). *In Design of Prodrugs* (pp. 7-9, 21-24). Amsterdam: Elsevier.
- Bush, K. A., Farmer, K. M., Walker, J. S., & Kirkham, B. W. (2002). Reduction of Joint Inflammation and Bone Erosion in Rat Adjuvant Arthritis by Treatment With Interleukin-17 Receptor IgG1 Fc Fusion Protein. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 802-805.
- 25 Castelino, F. V., Seiders, J., Bain, G., Brooks, S. F., King, C., Swaney, J. S., . . . Tager, A. M. (2011). Amelioration of dermal fibrosis by genetic deletion or pharmacologic antagonism of lysophosphatidic acid receptor 1 in a mouse model of scleroderma. *Arthritis Rheum*, 63(5), 1405- 15.
- Corley, E. G., Conrad, K., Murry, J. A., Savarin, C., Holko, J., & Boice, G. (2004). Direct synthesis of 4-arylpiperidines via palladium/copper(I)-cocatalyzed Negishi coupling of a 4-piperidylzinc iodide with aromatic halides and triflates. *J Org Chem*, 69(15), 5120-5123.
- 30 David, M. (2010). Cancer Cell Expression of Autotaxin Controls Bone Metastasis Formation in Mouse through Lysophosphatidic Acid-Dependent Activation of Osteoclasts. *PLoS One*, 5(3), e9741.
- De Alba, J., Raemdonck, K., Dekkak, A., Collins, M., Wong, S., Nials, A. T., . . . Birrell, M. A. (2010). House dust mite induces direct airway inflammation in vivo: implications for future disease therapy? *Eur Respir J*, 1377-1387.
- 35 Demedts, I. K., Morel-Montero, A., Lebecque, S., Pacheco, Y., Cataldo, D., Joos, G. F., . . . Brusselle, G. G. (2006). Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*, 61(3), 196-201.
- Eagan, T. M., Damas, J. K., Ueland, T., Voll-Aanerud, M., Mollnes, T. E., Hardie, J. A., . . . Aukrust, P. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest*, 138(4), 888-95.
- 40 Emo, J., Meednu, N., Chapman, T. J., Rezaee, F., Balys, M., Randall, T., . . . Georas, S. N. (2012). Lpa2 is a negative regulator of both dendritic cell activation and murine models of allergic lung inflammation. *J Immunol*, 188(8), 3784-90.
- Federico, L., Ren, H., Mueller, P. A., Wu, T., Liu, S., Popovic, J., . . . Smyth, S. S. (2012). Autotaxin and its product lysophosphatidic acid suppress brown adipose differentiation and promote diet-induced obesity in mice. *Mol Endocrinol*, 26(5), 786-97.
- 45 Ferry, G. (2003). Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates

- preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and obesity. *JBiol Chem*, 278(20), 18162-18169.
- Gaetano, C. G. (2009). Inhibition of autotaxin production or activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells. *Mol Carcinog.*, 48(9), 801-809.
- 5 Ganguly, K., Stoeger, T., Wesselkamper, S. C., Reinhard, C., Sartor, M. A., Medvedovic, M., . . . Schulz, H. (2007). Candidate genes controlling pulmonary function in mice: transcript profiling and predicted protein structure. *Physiol Genomics*, 31(3), 410-21.
- Gardell, S. E. (2006). Emerging medicinal roles for lysophospholipid signaling. *Trends Mol Med*, 12(2), 65-75.
- 10 Gennero, I., Laurencin-Dalcieux, S., Conte-Auriol, F., Briand-Mesange, F., Laurencin, D., Rue, J., . . . Salles, J. (2011). Absence of the lysophosphatidic acid receptor LPA1 results in abnormal bone development and decreased bone mass. *Bone*, 49(3), 395-403.
- Georas, S. N., Berdyshev, E., Hubbard, W., Gorshkova, I. A., Usatyuk, P. V., Saatian, B., . . . Natarajan, V. (2007). Lysophosphatidic acid is detectable in human bronchoalveolar lavage fluids at baseline and increased after segmental allergen challenge. *Clin Exp Allergy*, 37(3), 311-22.
- 15 Gierse, J. (2010). A Novel Autotaxin Inhibitor Reduces Lysophosphatidic Acid Levels in Plasma and the Site of Inflammation. *JPET*, 334(1), 310-317.
- Greene, T W; Wuts, P G M;. (1991). *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition*. New York: Wiley.
- Hausmann, J. (2011). Structural basis of substrate discrimination and integrin binding by autotaxin. *Nat Struct Mol Biol*, 18(2), 198-204.
- 20 Inoue, M., Xie, W., Matsushita, Y., Chun, J., Aoki, J., & Ueda, H. (2008). Lysophosphatidylcholine induces neuropathic pain through an action of autotaxin to generate lysophosphatidic acid. *Neuroscience*, 152(2), 296-8.
- Iyer, P., Lalane III, R., Morris, C., Challa, P., Vann, R., & Vasantha Rao, P. (2012). Autotaxin/lysophosphatidic acid axis is a novel molecular target for lowering intraocular pressure. *PLoS One*, 7(8), e42627.
- Jou, I., Shiau, A., Chen, S., Wang, C., Shieh, D., Tsai, C., & Wu, C. (2005). Thrombospondin 1 as an Effective Gene Therapeutic Strategy in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(1), 339-344.
- 25 Kanda, H. (2008). Autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing ectozyme, promotes lymphocyte entry into secondary lymphoid organs. *Nat. Immunol.*, 9(4), 415-423.
- Khachigian, L. M. (2006). Collagen antibody-induced arthritis. *Nat Protoc*, 1(5), 2512-2516.
- 30 Kishi, Y. (2006). Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(25), 17492-17500.
- Kolonko, K. J., & Reich, H. J. (2008). Stabilization of ketone and aldehyde enols by formation of hydrogen bonds to phosphazene enolates and their aldol products. *J Am Chem Soc.*, 130(30), 9668-9669.
- Kremer, A. E., Martens, J. J., Kulik, W., Kuiper, E. M., van Buuren, H. R., van Erpecum, K. J., . . . Oude Elferink, R. P. (2010). Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*, 139(3), 1008-18.
- 35 Kudlacz, E., Conklyn, M., Andresen, C., Whitney-Pickett, C., & Changelian, P. (2008). The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *Eur J Pharmacol*, 154-161.
- Lin, H., Hu, C., Chan, H., Liew, Y., Huang, H., Lepescheux, L., . . . Clement-Lacroix, P. (2007). Antirheumatic activities of histone deacetylase (HD AC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 150, 862-872.
- 40 Lin, M. E. (2010). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 91(3-4), 130-138.
- Llinas, L., Peinado, V. I., Goni, J., Rabinovich, R., Pizarro, S., Rodriguez-Roisin, R., . . . Bastos, R. (2011). Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 24(1), 32-41.
- 45 Matas-Rico, E., Garcia-Diaz, B., Llebreg-Zayas, P., López-Barroso, D., Santin, L., Pedraza, C., . . . Estivill-Torrus, G. (2008). Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA1 reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci*, 39(3), 342-55.
- Murph, M. M., Nguyen, G. H., Radhakrishna, H., & Mills, G. B. (2008). Sharpening the edges of understanding the structure/function of the LPA1 receptor: expression in cancer and mechanisms of regulation. *Biochim Biophys Acta*,

1781(9), 547-557.

Nakao, I., Kanaji, S., Ohta, S., Matsushita, H., Arima, K., Yuyama, N., . . . Izuhara, K. (2008). Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*, 180(9), 6262-9.

- 5 Nakasaki, T., Tanaka, T., Okudaira, S., Hirokawa, M., Umemoto, E., Otani, K., . . . Miyasaka, M. (2008). Involvement of the lysophosphatidic acid-generating enzyme autotaxin in lymphocyte-endothelial cell interactions. *Am J Pathol*, 173(5), 1566-76.

Nials, A. T., & Uddin, S. (2008). Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech*, 213-220.

- 10 Nikitopoulou, I., Oikonomou, N., Karouzakis, E., Sevastou, I., Nikolaidou-Katsaridou, N., Zhao, Z., . . . Aidinis, V. (2012). Autotaxin expression from synovial fibroblasts is essential for the pathogenesis of modeled arthritis. *J Exp Med*, 209(5), 925-33.

Nishida, K., Komiyama, T., Miyazawa, S., Shen, Z., Furumatsu, T., Doi, H., . . . Asahara, H. (2004). Histone Deacetylase Inhibitor Suppression of Autoantibody-Mediated Arthritis in Mice via Regulation of p16INK4a and p21 WAF1/Cip1 Expression. *Arthritis & Rheumatism*, 50(10), 3365-3376.

- 15

Nouh, M. A., Wu, X., Okazoe, H., Tsunemori, H., Haba, R., Abou-Zeid, A. M., . . . Kakehi, Y. (2009). Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression. *Cancer Sci*, 100(9), 1631-1638.

- 20 Oikonomou, N., Mouratis, M., Tzouveleakis, A., Kaffee, E., Valavanis, C., Vilaras, G., . . . Aidinis, V. (2012). Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 47(5), 566-74.

Oste, L., Salmon, P., & Dixon, G. (2007). A High Throughput Method of Measuring Bone Architectural Disturbance in a Murine CIA Model by Micro-CT Morphometry. *ECTC*. Montreal.

Panupinthu, N., Lee, H., & Mills, G. B. (2010). Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression. *British Journal of Cancer*, 102, 941-946.

- 25 Park, G. Y., Lee, Y. G., Berdyshev, E., Nyenhuis, S., Du, J., Fu, P., . . . Christman, J. W. (2013). Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 928-940.

Pradere, J., Klein, J., Gres, S., Guigne, C., Neau, E., Valet, P., . . . Schanstra, J. P. (2007). LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 18(12), 3110-8.

- 30 Rail, L. C., & Roubenoff, R. (2004). Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology*, 43, 1219-1223.

Salvemini, D., Mazzon, E., Dugo, L., Serraino, I., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2001). Amelioration of Joint Disease in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis by M40403, a Superoxide Dismutase Mimetic. *Arthritis & Rheumatism*, 44(12), 2909-2921.

- 35 Shelton, D. L., Zeller, J., Ho, W., Pons, J., & Rosenthal, A. (2005). Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain*, 115, 8-16.

Sims, N. A., Green, J. R., Glatt, M., Schlicht, S., Martin, T. J., Gillespie, M. T., & Romas, E. (2004). Targeting Osteoclasts With Zoledronic Acid Prevents Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(7), 2338-2346.

- 40 Sina, C., Gavrilova, O., Forster, M., Till, A., Derer, S., Hildebrand, F., . . . Rosenstiel, P. (2009). G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol*, 183(11), 7514-7522.

Stassar, M. J., Devitt, G., Brosius, M., Rinnab, L., Prang, J., Schradin, T., . . . Zöller, M. (2001). Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization. *British Journal of Cancer*, 85(9), 1372-1382.

- 45 Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., . . . Ishii, S. (2010). LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood*, 116(23), 5060-70.

Tager, A. M., LaCamera, P., Shea, B. S., Campanella, G. S., Selman, M., Zhao, Z., . . . Luster, A. D. (2008). The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*, 14(1), 45-54.

- 50 Tanaka, M., Okudaira, S., Kishi, Y., Ohkawa, R., Iseki, S., Ota, M., . . . Aral, H. (2006). Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(35), 25822-30.

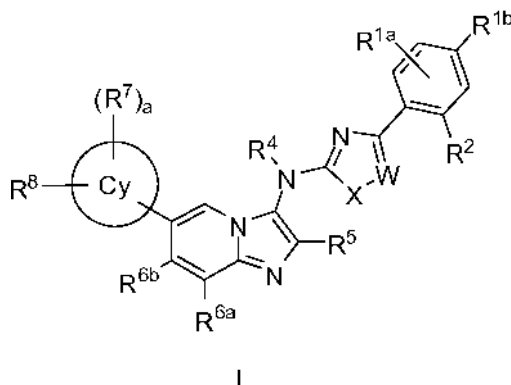
- Tania, M., Khan, A., Zhang, H., Li, J., & Song, Y. (2010). Autotaxin: A protein with two faces. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 401, 493-497.
- Tilley, A. E., O'Connor, T. P., Hackett, N. R., Strulovici-Barel, Y., Salit, J., Amoroso, N., . . . Crystal, R. G. (2011). Biologic phenotyping of the human small airway epithelial response to cigarette smoking. *PLoS One*, 6(7), e22798.
- 5 Van Meeteren, L. A., Ruurs, P., Stortelers, C., Bouwman, P., van Rooijen, M. A., Pradere, J., . . . Jonkers, J. (2006). Autotaxin, a Secreted Lysophospholipase D, Is Essential for Blood Vessel Formation during Development. *Mol. Cell. Biol.*, 26(13), 5015-5022.
- Vidot, S., Witham, J., Agarwal, R., Greenhough, S., Bamrah, H. S., Tigyi, G. J., . . . Richardson, A. (2010). Autotaxin delays apoptosis induced by carboplatin in ovarian cancer cells. *Cell Signal*, 22(6), 926-935.
- 10 Walsmith, J., Abad, L., Kehayias, J., & Roubenoff, R. (2004). Tumor Necrosis Factor- α Production Is Associated with Less Body Cell Mass in Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(1), 23-29.
- Walters, D. M., & Kleeberger, S. R. (2008). Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Current Protocols in Pharmacology*, 40, 5.46.1 -5.46.17.
- 15 Wirtz, S., Neufert, C., Weigmann, B., & Neurath, M. F. (2007). Chemically induced mouse models of intestinal. *Nature Protocols*, 2(3), 541-546.
- Wu, J., Xu, Y., Skill, N. J., Sheng, H., Zhao, Z., Yu, M., . . . Maluccio, M. A. (2010). Autotaxin expression and its connection with the TNF- α -NF- κ B axis in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 9, 71.
- Xu, M., Porte, J., Knox, A. J., Weinreb, P. H., Maher, T. M., Violette, S. M., . . . Jenkins, G. (2009). Lysophosphatidic acid induces α 5 β 1 integrin-mediated TGF- β activation via the LPA2 receptor and the small G protein G α (q). *Am J Pathol*, 174(4), 1264-79.
- 20 Xu, X., & Prestwich, G. D. (2010). Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic acid antagonist in an engineered three-dimensional lung cancer xenograft model. *Cancer*, 116(7), 1739-1750.
- Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K., . . . Chun, J. (2005). LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, 435(7038), 104-8.
- 25 Zhang, H., Xu, X., Gajewiak, J., Tsukahara, R., Fujiwara, Y., Liu, J., . . . Prestwich, G. D. (2009). Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration in vitro and causes tumor regression in vivo. *Cancer Res.*, 69(13), 5441-5449.
- Zhao, J., He, D., Berdyshev, E., Zhong, M., Salgia, R., Morris, A. J., . . . Zhao, Y. (2011). Autotaxin induces lung epithelial cell migration through lysoPLD activity-dependent and -independent pathways. *BiochemJ*, 439(1), 45-55.
- 30 Zhao, Y., & Natarajan, V. (2013). Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors: Role in airway inflammation and remodeling. *Biochim Biophys Acta*, 1831(A), 86-92.
- Zhao, Y., Tong, J., He, D., Pendyala, S., Evgeny, B., Chun, J., . . . Natarajan, V. (2009). Role of lysophosphatidic acid receptor LPA2 in the development of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Respir Res*, 10, 114.

Observaciones finales

- 35 Se apreciará por aquellos expertos en la materia que las descripciones anteriores son ejemplares y explicativas por naturaleza y se destinan a ilustrar la invención y sus realizaciones preferidas. A través de la experimentación rutinaria, un experto reconocerá modificaciones evidentes.
- Todas tales modificaciones que vienen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se destinan a incluirse en las mismas. De esta manera, la invención se destina a definirse no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones.
- 40 Deberá entenderse que los factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en las pruebas bioquímicas y celulares *in vitro*.
- Al menos alguno de los nombres químicos del compuesto de la invención como se dan y se exponen en la presente solicitud, pueden haberse generado en una base automatizada mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química disponible en el mercado y pueden no haberse verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso donde el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, controlará la estructura representada.
- 50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde

5 R^{1a} es H, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^{1b} es:

- halo,
- alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente), o

10 - alcoxi C_{1-4} (alcoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente);

X es -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- o -CH=CH-;

W es N o CR^3

cuando W es N, R^2 es:

- 15
- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),

- 20
- -C(=O)CH₃,
 - -C(=O)CF₃,
 - -C(=O)OCH₃,
 - -C(=O)NH₂ o
 - -NHC(=O)CH₃ o

25 cuando W es CR^3 , uno de R^2 o R^3 es:

- H,
 - -CN,
 - halo,
 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o CN seleccionados independientemente),
 - -C(=O)CH₃,
- 30

- -C(=O)CF_3 ,
- -C(=O)OCH_3 ,
- -C(=O)NH_2 ,
- -NHC(=O)CH_3 ,

5 y el otro es H o alquilo C_{1-4} ;

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

R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más CN seleccionados independientemente, OH, halo o -C(=O)NH_2 ;

uno de R^{6a} o R^{6b} se selecciona entre H, -CH_3 y halo, y el otro es H;

10 Cy es:

- cicloalquilo C_{4-10} ,
- heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, o
- heterocicloalquenilo de 4-7 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;

15

cada R^7 se selecciona independientemente entre:

- OH,
- oxo,
- halo y

20 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente);

el subíndice a es 0, 1 o 2;

R^8 es $\text{-(L}_1\text{-W}_1\text{)}_m\text{-L}_2\text{-G}_1$,

en donde

- 25
- L_1 está ausente o es -O- , -C(=O)- , -NR^i , $\text{-NR}^h\text{C(=O)-}$ o $\text{-SO}_2\text{-}$;
 - W_1 es alquilenilo C_{1-4} ;
 - el subíndice m es 0 o 1;
 - L_2 está ausente o es -O- , -C(=O)- , -C(=O)O- , -OC(=O)- , -C(=O)-C(=O)- , $\text{-C(=O)-C(=O)NR}^a\text{-}$, $\text{-NR}^b\text{-}$, $\text{-C(=O)NR}^c\text{-}$, $\text{-NR}^d\text{C(=O)-}$, $\text{-NR}^f\text{C(=O)O-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^e\text{-}$ o $\text{-NR}^f\text{SO}_2\text{-}$;

30 - G_1 es

- o H,
- o -CN ,
- o alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más -CN , OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),

35 o cicloalquilo C_{3-7} (cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con -NH_2),

- o heterocicloalquenilo de 5-6 miembros que contiene 1 doble enlace, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalquenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente),

40 o heterocicloalquilo mono, bi o espirobicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente) o

- heteroarilo de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} seleccionados independientemente),

cada R^9 es oxo o R^{10} ;

5 cada R^{10} es:

- -OH,
- halo,
- -CN,

10 - alquilo C_{1-4} (alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más OH, halo o fenilo seleccionados independientemente),

- alcoxi C_{1-4} ,
- cicloalquilo C_{3-7} ,
- fenilo,
- $-SO_2CH_3$,

15 - $-C(=O)$ alcoxi C_{1-4} ,

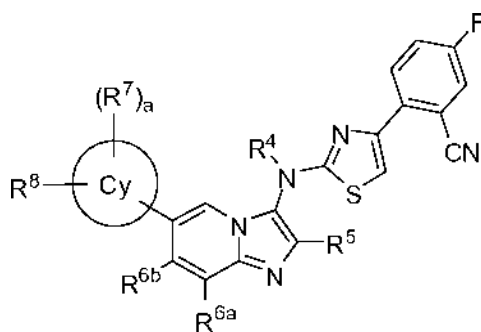
- $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} , o
- $-NR^9C(=O)$ alquilo C_{1-4} ; y

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i y R^j se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

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

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto no es una variante isotópica.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula II:

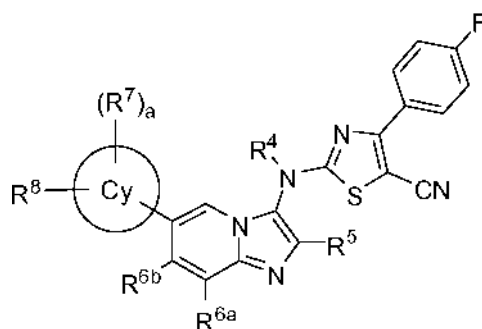


II

25

en donde Cy, R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 y el subíndice a están de acuerdo con la reivindicación 1.

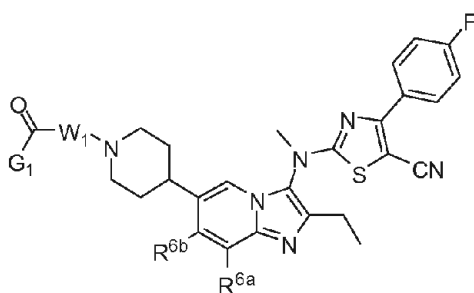
4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula III:



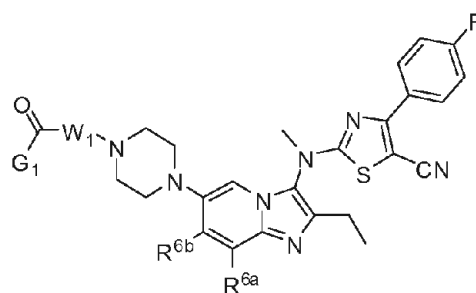
III

en donde Cy, R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 y el subíndice a están de acuerdo con la reivindicación 1.

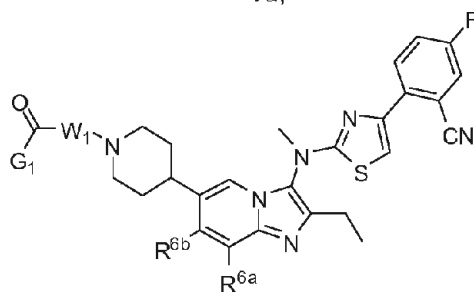
5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^5 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{C}_2\text{H}_5$.
6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^5 es $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$.
7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Cy es un heterocicloalquilo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.
8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el subíndice a es 0.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula Va, Vb, Vc o Vd:



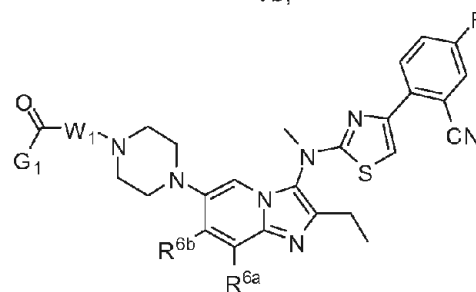
Va,



Vb,



Vc, o



Vd

15. en donde R^{6a} , R^{6b} , W_1 y G_1 están de acuerdo con la reivindicación 1.
10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9, en donde W_1 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{C(CH}_3\text{)H-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)H-}$.
11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en donde G_1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados

independientemente entre O, N y S, heterocicloalquilo que está sustituido con uno o dos grupos R⁹ seleccionados independientemente.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R⁹ es R¹⁰ y R¹⁰ se selecciona entre OH, F, Cl y -CN.

5 13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^{6a} es H, -CH₃ o F, y R^{6b} es H.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona entre:

- 2-((2-etil-8-metil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 10 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 15 (R)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- (S)-2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 20 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- (R) -2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 25 (S) -2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-(etil(2-etil-8-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 30 2-((2-etil-8-fluoro-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etil-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 35 2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- (S)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- (R)-2-(4-(2-etil-8-fluoro-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 40 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- 2-[(2-Etil-7-fluoro-6-{4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil-amino]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonitrilo,
- 45 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona,
- 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-{[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-metil-amino}-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il]-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona,

- 2-[4-(2-Etil-7-fluoro-3-[[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-metil-amino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperazin-1-il] -1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona,
- 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 5 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- (S)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 10 (R)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- N-(1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetol)pirrolidin-3-il)acetamida,
- 15 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -fluoroazetidin-1-il)etanona,
- 1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
- 1-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanona,
- 20 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetamida,
- 25 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-1-(3 -hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acetato de etilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo,
- 30 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il) acetonitrilo,
- N-(6-(4-(1 -ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3 - il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(4-(oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 35 N-(6-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)acético,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de 2-hidroxietilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 40 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona,
- 45 (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-3 -

- il)metanona,
- 1-(3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona,
- 5 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibutan-1-ona,
- 10 4-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona,
- N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(4-(3-cloropropilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 15 N-(6-(4-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 20 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetato de metilo,
- ácido 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acético,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-ilsulfonil)acetamida,
- 25 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo,
- 1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona,
- 30 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(clorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 35 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 40 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina,
- 45 4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,

- acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-ilsulfonil)propilo,
- 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 5 1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 10 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ol,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-terc-butilfenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-metoxifenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 15 4-(3,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-amina,
- N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 20 N-(6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(3-morfolinopropilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 25 N-(6-(1-(3-aminopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(2-morfolinoetilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-sulfonamida,
- acetato de 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propilo,
- 30 3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 3-(4-(2-etil-3-((5-fluoro-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-ilsulfonil)propan-1-ol,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 35 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(2,4-difluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N,5-dimetiltiazol-2-amina,
- 40 4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d3-metil)tiazol-2-amina,
- 4-(4-fluorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(d3-metil)-(d-tiazol-2)-amina,

- 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxilato de metilo,
- 1- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)etanona,
- 5 N-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)acetamida,
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenil)metanol,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)acetato de etilo,
- 10 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetato de etilo,
- 2- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- (R) -2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 15 (S) -2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -hidroximetil)azetidin-1-il)etanona,
- 20 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona,
- (S)-1-(2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-3 -carbonitrilo,
- 25 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3 -hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona,
- 4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-ona,
- 30 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metoxi-N-metilacetamida,
- N-(cianometil)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida,
- 35 5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)acetamida,
- 40 1- (3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 2- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona,
- 45 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona,
- 1- (4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3 -hidroxiazetidin-

- 1-il)etanona,
- 2- (dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 5 3- (dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
- 2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-3- (metilamino)propan-1-ona,
- 10 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoroazetidina-1-il)etanona,
- 1- (3-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)azetidina-1-il)etanona,
- 5-bromo-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 15 2- ((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carboxamida,
- 20 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-idrossiazetidina-1-il)-2-ossietil)piperazina-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-((2-etil-6-(4-(2-(3-idrossimetil)azetidina-1-il)-2-ossietil)piperazina-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 25 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-idrossiazetidina-1-il)-2-ossietil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- (R) -2-((2-etil-6-(1-(2-(3-idrossipirrolidina-1-il)-2-ossietil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- (S) -2-((2-etil-6-(1-(2-(3-idrossipirrolidina-1-il)-2-ossietil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 30 2-((2-etil-6-(1-(2-(3-idrossimetil)azetidina-1-il)-2-ossietil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo,
- 2-(4-(3-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 35 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(idrossimetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazina-1-il)-1-(3-(idrossimetil)azetidina-1-il)etanona,
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)metanol,
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometossi)fenil)tiazol-5-il)metanol,
- 40 (2-((6-(1-(3-(dimetilamino)propilsulfonil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il),
- (2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-(trifluorometossi)fenil)tiazol-5-il)metanol,
- 45 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(idrossimetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(pirrolidina-1-il)etanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(idrossimetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-

- (hidroximetil)azetidina-1-il)etanona,
- 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etanona,
- 5 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxiazetidina-1-il)etanona,
- 10 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 15 1-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
- 1-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
- 2-(2-((2-etil-6-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 20 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-fluoroazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 25 2-(2-((6-(4-(2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(2-((2-etil-6-(4-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 30 2-(2-((6-(4-(2-(azetidina-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida,
- 35 2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(3-((4-(2-ciano-4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 40 2-(2-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-5-metiltiazol-4-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(5-((2-etil-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-5-fluorobenzonitrilo,
- 2-(4-(2-(2-cianoetil)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 45 3-(3-((4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanonitrilo,

- 3- (6-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida,
- N-(6-(3-aminoazetidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 5 2-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-3-il)amino)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona,
- N-(1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)azetidin-3-il)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,
- N-(2-etil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 10 1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina,
- 1-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)imidazolidin-2-ona,
- 2-(3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo,
- 15 4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-il)acetonitrilo,
- 2-etil-N-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)-N-metil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina,
- 20 3-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina,
- 25 2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-(4-(2-etil-3-((3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- N-(6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 30 N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina,
- N-ciclopropil-2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)acetamida,
- 35 5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metiloxazolidin-2-ona,
- (R) -5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- (S) -5-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- 40 4-((4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)oxazolidin-2-ona,
- N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)propano-1,2-diona,
- 45 5-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-

- ona,
- (1-aminociclopropil)(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,
- 5 (S)-1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetamida,
- 1-bencil-4-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona,
- 3-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)oxazolidin-2-ona,
- 10 1,1-dióxido de 2-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-[1,2]tiazinano,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida,
- 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 15 4-(4-clorofenil)-N-(2-etil-6-(1-(trifluorometilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 1-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-4-ol,
- 2-(4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)etanol,
- 1,1-dióxido de 4-(2-etil-3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-tiomorfolina,
- 20 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo,
- 1-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)propan-1-ona,
- N-(2-etil-6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- N-(6-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 25 N-(2-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
- 30 (2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona,
- 2-(2-((2-etil-6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)(metil)amino)tiazol-4-il)-5-fluorofenol,
- 4-(3-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 35 N-(6-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- ciclopropil(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metanona,
- 2-(4-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etilo,
- 40 [6-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-[4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il]-metil-amina,
- 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo,

- 4-(4-clorofenil)-N-(6-(3,6-dihidro-2H-tioplan-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(6-(1-(3-cloropropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
- 5 4-(3-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
N-(6-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
N-(2-etil-6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-N-metiltiazol-2-amina,
ácido 2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico,
- 10 (2-(2-etil-3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)(metil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol, y
4-(4-clorofenil)-N-(6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina.
15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
- 15 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende un agente terapéutico adicional.
17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, para su uso en medicina.
- 20 18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.
- 25 19. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica se administra en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 30 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, o el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el agente terapéutico adicional es para el tratamiento de enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos dermatológicos y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.