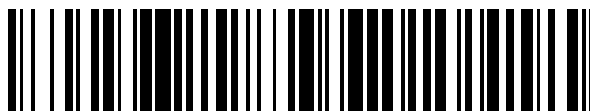


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 979**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2009 PCT/EP2009/057318**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09150240**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2009 E 09761801 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2300465**

54 Título: **Derivados de la imidazopiridina como inhibidores de tirosina quinasas receptoras**

30 Prioridad:

13.06.2008 GB 0810902
13.06.2008 US 61184 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2019

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park, Milton Road
Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
CARR, MARIA, GRAZIA;
CONGREVE, MILES, STUART;
FREDERICKSON, MARTYN;
GRIFFITHS-JONES, CHARLOTTE, MARY;
HAMLETT, CHRISTOPHER, CHARLES,
FREDERICK;
MADIN, ANDREW;
MURRAY, CHRISTOPHER, WILLIAM;
BENNING, RAJDEEP KAUR;
SAXTY, GORDON;
VICKERSTAFFE, EMMA;
WOODHEAD, ANDREW, JAMES;
WOODHEAD, STEVEN, JOHN;
FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD;
GOVAERTS, TOM, CORNELIS, HORTENSE;
ANGIBAUD, PATRICK, RENÉ y
WILLIAMS, BRIAN, JOHN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 735 979 T3

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

DESCRIPCIÓN

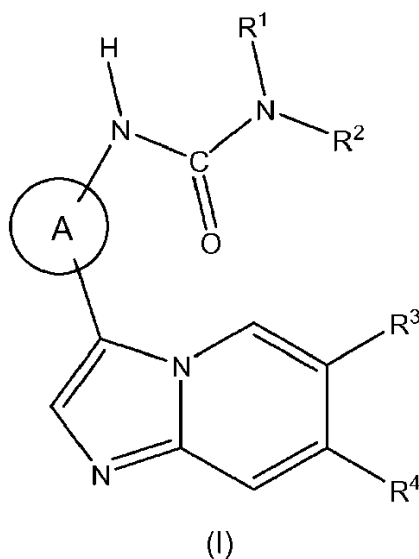
Derivados de la imidazopiridina como inhibidores de tirosina quinasas receptoras

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados heterocíclicos bicíclicos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Resumen de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



10 en donde

R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(f) que representa:

15 (a) piridazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e, o 2, 3 o 4 grupos R^b;

(b) pirazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b;

(c) triazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^b;

(d) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b;

(e) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^g o 2, 3 o 4 grupos R^b;

20 (f) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^p o 2, 3 o 4 grupos R^b;

R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COOC₁₋₆ alquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nO-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;

25 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, halo alcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

Y representa un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -(CR^xR^y)_s-CO-, -COO-, -(CH₂)_n-(CR^xR^y)_s-, -NR^x-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCSNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, -S-, -SO- o - (CH₂)_s-SO₂-;

5 R^e representa grupos halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y- (CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

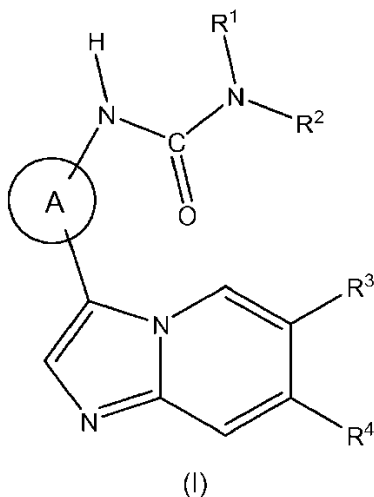
15 R^g representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NH alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a; R^p representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y; un -Y- (grupo heterocíclico de 4 miembros) en donde dicho grupo heterocíclico de 4 miembros está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a; o un -Y- (grupo heterocíclico de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterocíclico de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

n representa un número entero de 1-4;

25 s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal o solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulga un compuesto de fórmula (I):



en donde

30 (i) cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

A es un grupo A^a que representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R⁴ es un grupo R^{4a} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(ii) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

A es un grupo A^b que representa un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R⁴ es un grupo R^{4a} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(iii) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

10 A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R⁴ es un grupo R^{4b} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^c o cuando dicho grupo heterocíclico es distinto de pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o cuando dicho grupo heterocíclico es pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^d o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;

(iv) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

20 A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(h), (j)-(k), (m)-(u) y (w)-(y) que representan:

(a) un amino;

(b) -X-R⁶;

25 (c) fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alcohol C₂₋₆;

(d) piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e, o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;

(e) imidazolilo unido a N opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno o los átomos C-2 o C-5 por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o en el átomo C-4 por un grupo R^e;

30 (f) imidazolilo unido a C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^m en uno o ambos de los átomos de nitrógeno o opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^e en uno o dos átomos de carbono;

(g) pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(h) tiofenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e;

35 (j) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene un anillo tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(k) triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^b;

(m) pirazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f;

(n) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

40 (o) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^g o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;

(p) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^p o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;

(q) tiadiazolilo sustituido por un grupo R^h;

- (r) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- (s) piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Rⁱ;
- (t) piridin-4-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^k o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;
- 5 (u) piridin-3-ilo sustituido en la posición 2 por -O-alquilo C₁₋₆ y opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- (w) oxo-dihidro-piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Rⁱ;
- (x) N-metil pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^q;
- 10 (y) piridin-3-ilo no sustituido en N sustituido en uno de los átomos de carbono con un sustituyente del grupo R^b y sustituido en otro átomo de carbono con un sustituyente del grupo R^a;
- (v) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆ y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- R³ representa alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es un grupo R^{4d} que representa alquilo C₁₋₆; o
- 15 (vi) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa halo alquilo C₁₋₆ y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es un grupo R^{4e} que representa piridin-3-ilo no sustituido, piridin-4-ilo no sustituido o 3-piridinilo sustituido con piperidina no sustituida;
- 20 X representa -(CH₂)_q-, -CH=CH- o -C=C-;
- R⁵ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- 25 R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alquilo C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-N (alquilo C₁₋₆)₂, alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;
- 30 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, halo alcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;
- 35 R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- Y representa un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -(CR^xR^y)_s-CO-, -COO-, -(CH₂)_n-(CR^xR^y)_s-, -NR^x-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, -S-, -SO- o -(CH₂)_s-SO₂-;
- 40 R^c representa grupos cloro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- 45

- 5 R^d representa grupos halógeno, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-SO-R^x$, $-SO_2R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o grupo a -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 10 R^e representa grupos halógeno, alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 15 R^f representa grupos halógeno, alquilo C_{4-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{2-6} , monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{3-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-CH_2-NR^xR^y$, $-(CH_2)_{3-4}-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NHC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_s-N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^xR^y$ o $-(CH_2)_s-SO_2NHR^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 20 R^g representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NHC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_s-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 25 R^h representa grupos halógeno, alquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{4-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_{2-4}-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{2-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{2-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 35 R^i representa cloro, etilo, alquilo C_{4-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-O$ -alquilo C_2 , $-O$ -alquilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-2} , alcohol C_{4-6} , $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-CO$ alquilo C_{1-6} , $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NH$ alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s-NMe$ (alquilo C_{2-6}), $-(CH_2)_s-N$ (alquilo C_{2-6}) $_2$, $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-O-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$, $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, piperazina sustituida con R^n , o un grupo piperidinilo o un grupo $-O$ -piperidinilo en donde dichos grupos piperidinilo están sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 40 R^k representa grupos cloro, alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , alcoxi C_{2-6} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-2} , alcohol C_{4-6} , $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NH$ alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;
- 45 R^m representa grupos halógeno, alquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 50 R^n representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;

5 R^p representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR$; un $-Y-$ (grupo heterocíclico de 4 miembros) en donde dicho grupo heterocíclico de 4 miembros está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ; o un $-Y-$ (grupo heterocíclico de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterocíclico de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;

10 R^q representa grupos halógeno, alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{2-6} , monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{2-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo $-Y$ -heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;

n y q representan independientemente un número entero de 1-4;

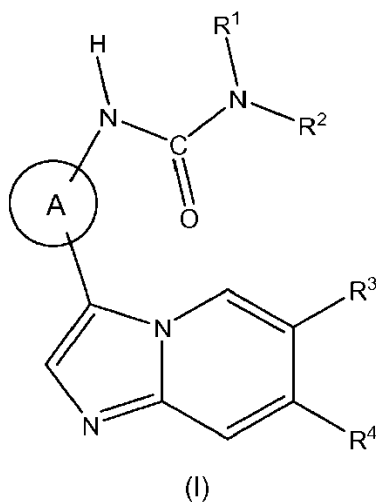
s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los documentos WO2008/078100 (Astex), WO2008/078091 (Astex), WO2009/047522 (Astex), WO2009/047506 (Astex), US 7,074,801 (Eisai), US 2002/0041880 (Merck), WO 98/54093 (Merck), WO 2006/091671 (Eli Lilly), WO 2003/048132 (Merck), WO 2004/052286 (Merck), WO 00/53605 (Merck), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 2006/135667 (BMS), WO 2002/46168 (Astra Zeneca), WO 2005/080330 (Chugai), WO 2006/094235 (Sirtris Pharmaceuticals), WO 2006/034402 (Synta Pharmaceuticals), WO 01/18000 (Merck), US 5,990,146 (Warner Lambert) y el documento WO 00/12089 (Merck) describen cada uno una serie de derivados heterocíclicos.

25 Descripción detallada de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

30 A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a ;

R^3 representa hidrógeno;

R^4 es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(f) que representa:

(a) piridazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e , o 2, 3 o 4 grupos R^b ;

(b) pirazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b ;

(c) triazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^b;

(d) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b;

(e) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^g o 2, 3 o 4 grupos R^b;

(f) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^o o 2, 3 o 4 grupos R^b;

- 5 R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;

- 10 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

- 15 R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

Y representa un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -(CR^xR^y)_s-CO-, -COO-, -(CH₂)_n-(CR^xR^y)_s-, -NR^x-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCSNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, -S-, -SO- o -(CH₂)_s-SO₂-;

- 20 R^e representa grupos halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

- 25 R^g representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

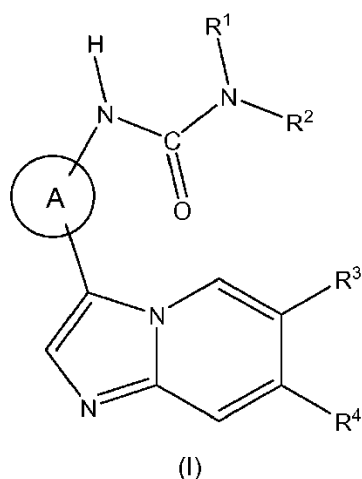
- 30 R^o representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y; un -Y- (grupo heterociclilo de 4 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 4 miembros está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a; o un -Y- (grupo heterociclilo de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;

n representa un número entero de 1-4;

s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal o solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 Se divulga un compuesto de fórmula (I):



en donde

(i) cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

5 A es un grupo A^a que representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R⁴ es un grupo R^{4a} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(ii) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

A es un grupo A^b que representa un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R⁴ es un grupo R^{4a} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

(iii) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆;

20 A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R⁴ es un grupo R^{4b} que representa un amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, -X-R⁵ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^c o cuando dicho grupo heterocíclico es distinto de pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o cuando dicho grupo heterocíclico es pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^d o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;

(iv) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

30 A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(h), (j)-(k), (m)-(u) y (w)-(y) que representan:

(a) un amino;

(b) -X-R⁶;

- (c) fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alcohol C₂₋₆; (d) piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e, o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;
- (e) imidazolilo unido a N opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno o los átomos C-2 o C-5 por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o en el átomo C-4 por un grupo R^e;
- 5 (f) imidazolilo unido a C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^m en uno o ambos de los átomos de nitrógeno o opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^e en uno o dos átomos de carbono;
- (g) pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- (h) tiofenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e;
- 10 (j) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene un anillo tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- (k) triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^b;
- (m) pirazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f;
- (n) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- 15 (o) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^g o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;
- (p) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^p o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;
- (q) tiadiazolilo sustituido por un grupo R^b;
- (r) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- 20 (s) piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Rⁱ;
- (t) piridin-4-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^k o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b;
- (u) piridin-3-ilo sustituido en la posición 2 por -O-alquilo C₁₋₆ y opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;
- 25 (w) oxo-dihidro-piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Rⁱ;
- (x) N-metil pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^q;
- (y) piridin-3-ilo no sustituido en uno de los átomos de carbono con un sustituyente del grupo R^b y sustituido en otro átomo de carbono con un sustituyente del grupo R^a;
- 30 (v) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo alquilo C₁₋₆ y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- R³ representa alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es un grupo R^{4d} que representa alquilo C₁₋₆; o
- (vi) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa halo alquilo C₁₋₆ y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- 35 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es un grupo R^{4e} que representa piridin-3-ilo no sustituido, piridin-4-ilo no sustituido o 3-piridinilo sustituido con piperidina no sustituida;
- X representa -(CH₂)_q-, -CH=CH- o -C=C-;
- 40 R⁵ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

R^b representa $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, alquilo C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

- 5 R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-CO-(CH_2)_n$ -alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;

- 10 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;

R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 15 Y representa un enlace, $-CO-(CH_2)_s-$, $-(CR^xR^y)_s-CO-$, -COO-, $-(CH_2)_n-(CR^xR^y)_s-$, $-NR^x-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_s-NR^x-$, -CONR^x-, $-NR^xCO-$, -SO₂NR^x-, $-NR^xSO_2-$, $-NR^xCONR^y-$, $-NR^xCSNR^y-$, $-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_s-O-$, -S-, -SO- o $-(CH_2)_s-SO_2-$;

- 20 R^c representa grupos cloro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 25 R^d representa grupos halógeno, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un -Y grupo heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 30 R^e representa grupos halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 35 R^f representa grupos halógeno, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₃₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-CH_2-NR^xR^y$, $-(CH_2)_{3-4}-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NH$ alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_s-N$ (alquilo C₁₋₆)₂, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^xR^y$ o $-(CH_2)_s-SO_2NHR^y$, o a -Y grupo heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 45 R^g representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₁₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NH$ alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_s-N$ (alquilo C₁₋₆)₂, $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

- 50 R^h representa grupos halógeno, alquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, $-(CH_2)_{2-4}-O$ -alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C₂₋₆, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₂₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s-CN$, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2NR^xR^y$, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$, o un grupo -Y-heterocíclico en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

5 R_i representa cloro, etilo, alquilo C_{4-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , -O-alquilo C_{2-6} , -O-alquilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{1-6} , monohalometilo, dihalometilo, halo alcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-2} , alcohol C_{4-6} , =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -COO alquilo C_{1-6} , $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NH alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s$ -NMe(alquilo C_{2-6}), $-(CH_2)_s$ -N(alquilo C_{2-6})₂, $-(CH_2)_n$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z, $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y, piperazina sustituida con Rⁿ, o un grupo piperidinilo o un grupo -O-piperidinilo en donde dichos grupos piperidinilo están sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

10 R^k representa grupos cloro, alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , alcoxi C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-2} , alcohol C_{4-6} , =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -COOR^z, $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NH alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s$ -N(alquilo C_{1-6})₂, $-(CH_2)_n$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y;

15 R^m representa grupos halógeno, alquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , -OR^x, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -COOR^z, $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterocicli en donde dicho grupo heterocicli puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

20 R^n representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , -OR^x, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y;

25 R^p representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , -OR^x, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -COOR^z, $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y; un -Y- (grupo heterocicli de 4 miembros) en donde dicho grupo heterocicli de 4 miembros está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a; o un -Y- (grupo heterocicli de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterocicli de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

35 R^q representa grupos halógeno, alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , -OR^x, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n$ -OR^x, haloalquilo C_{2-6} , monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{2-6} , =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, $-(CH_2)_s$ -CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, $-(CR^xR^y)_s$ -COOR^z, $-(CR^xR^y)_s$ -CONR^wR^z, $-(CH_2)_s$ -CONR^xR^y, -NH(C₁₋₆alquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, $-(CH_2)_n$ -NR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCOR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xSO₂R^y, $-(CH_2)_s$ -NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, $-(CH_2)_s$ -NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o $-(CH_2)_s$ -SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterocicli en donde dicho grupo heterocicli puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

n y q representan independientemente un número entero de 1-4;

40 s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El prefijo "C_{x-y}" (en donde x e y son números enteros) como se usa en este documento se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C_{3-6} contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C_{1-4} contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

En cada uno de los grupos $(CR^xR^y)_n$ o $(CR^xR^y)_s$, los grupos R^x y R^y pueden seleccionarse cada uno independientemente de las definiciones de R^x y R^y para cada unidad CR^xR^y, es decir $(CR^xR^y)_n$ en donde n es 2, indica CR^xR^y-CR^xR^y y cada uno de R^x y R^y se seleccionan independientemente uno del otro y de cada uno de R^x y R^y en la otra unidad.

50 El término "alquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento como grupo o parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares. Los términos 'alquilo C_{1-7} ', 'alquilo C_{2-6} ', 'alquilo C_{3-6} ' o 'alquilo C_{4-6} ' o alquilo C_2 como se usan en este

documento definen de manera similar un grupo que contiene de 1 a 7, de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, o 2 átomos de carbono respectivamente.

El término "alquenilo C₂₋₆", como se usa en el presente documento como grupo o parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace C=C.

- 5 El término "alquinilo C₂₋₆", como se usa en el presente documento como grupo o parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace triple carbono-carbono.

- 10 El término "alcoxi C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en donde el alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares. El término "alcoxi C₂₋₆" usado en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo C₂₋₆ en donde el alquilo C₂₋₆ es como se define aquí.

- 15 El término "alcanol C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde el alquilo C₁₋₆ es como se define aquí. Los términos 'alcanol C₄₋₆', 'alcanol C₁₋₂' o 'alcanol C₃₋₆' como se usan aquí definen de manera similar un grupo que contiene de 4 a 6, de 1 a 2, o de 3 a 6, átomos de carbono respectivamente. sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₈", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

- 20 El término "cicloalquilo C₃₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "cicloalquilo C₄₋₈", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 4 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

- 25 El término "cicloalquenilo C₃₋₈", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 8 átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces C=C. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno o cicloocteno y similares.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 30 El término "haloalquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halógeno. El término 'haloalquilo C₂₋₆' como se usa en este documento define de manera similar un grupo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

- 35 El término "haloalcoxi C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ como se define aquí, en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

- 40 Las referencias a grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" como se usan en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluirán sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más generalmente de 5 a 10 miembros de anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más generalmente 3 a 7, y preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más generalmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando se hace referencia en este documento a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, fragmentos moleculares, andamios moleculares o grupos funcionales como se describe en el presente documento. Se apreciará que las referencias a grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" incluyen referencias a grupos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) como se indicó anteriormente.

Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "arilo" como se usa en el presente documento se

refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa en el presente documento para denotar un grupo heterocíclico que tiene un carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

El término "grupo no aromático" abarca sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en donde la estructura o estructuras del anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "totalmente saturado" se refiere a los anillos en donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo como se definen a continuación. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno como se definen a continuación, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos heterocíclicos saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Los grupos heterocíclicos parcialmente saturados incluyen pirazolinas, por ejemplo, 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más generalmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados, o dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cinco, por ejemplo, alrededor de cuatro, heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos los sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, entre otros, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo de cinco miembros incluye tiadiazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo;

k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

m) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo; y

n) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionados con otro anillo de cinco miembros incluyen, entre otros, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

- 5 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionados con un anillo de cinco miembros incluyen, entre otros, benzofuran, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), grupos benzodioxol y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).
10 Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo bicíclico que contiene un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluye imidazopiridina.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromo, isocromano, benzodioxan, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinozalina, cinolina, ftalazina, naftiridina y grupos de pteridina.

- 15 Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo [1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina y grupos indanos. Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo policíclico que contiene un anillo aromático y un anillo no aromático incluye tetrahidrotiazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina).

- 20 Un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más generalmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un
25 nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos los sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

- Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo y benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo,
30 isoindolilo, indoliznilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinoliznilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

- Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo e indolinilo.
35

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

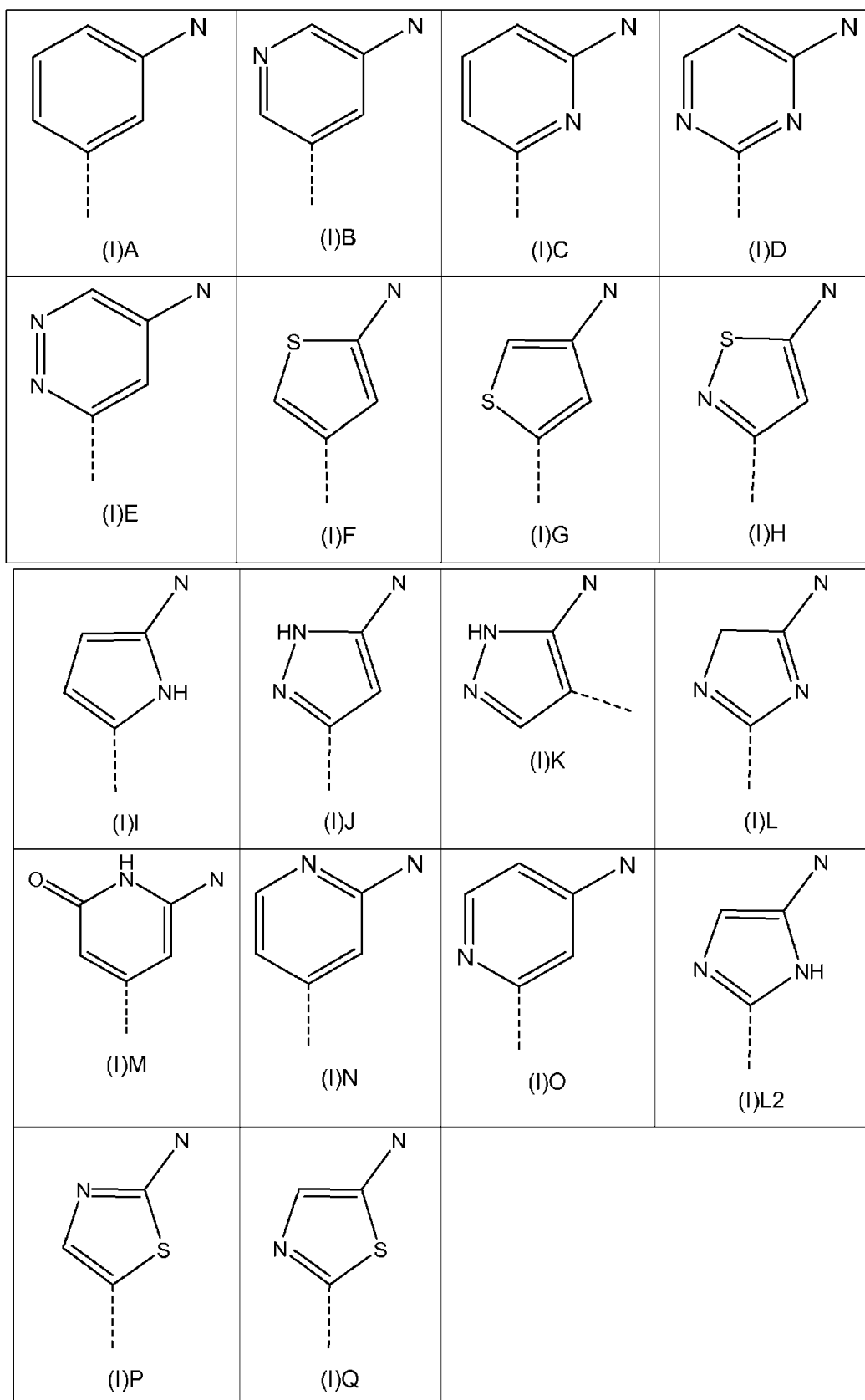
- Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros del anillo heteroátomo (más generalmente 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo), generalmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidad estructural de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidad estructural de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), unidad estructural de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), unidades estructurales éster cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, en sulfolano y sulfileno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y sus combinaciones. (por ejemplo, tiomorfolina).
40
45

- Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinil), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, piranilo 4-tetrahidro), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.
50

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidad estructural de amina cíclica (por ejemplo, en pirrolidina), amidas cíclicas (como pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (como isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2] tiazinano 1,1-dióxido o [1,2]tiazepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos.

- 5 Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alkil piperazinas tales como N-metil piperazina.
- 10 Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos condensados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tales como bicicloalcanos, tricicloalcanos y sus análogos de oxa- y aza (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y de puente, consulte *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.
- 15 Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalqueno tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.
- Los grupos heterocíclicos pueden estar cada uno sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.
- 20 Las referencias a "imidazolilo unido a N" se refieren a un grupo imidazolilo unido al átomo de carbono del sistema de anillo imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo por uno de los átomos de nitrógeno del grupo imidazolilo. Ejemplos de grupos imidazolilo unidos a N incluyen imidazol-1-ilo.
- Las referencias a "imidazolilo unido a C" se refieren a un grupo imidazolilo unido al átomo de carbono del sistema de anillo imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo por uno de los átomos de carbono del grupo imidazolilo.
- 25 Realizaciones particulares de la invención.

Los ejemplos de sistemas de anillo abarcados por la definición A^a se muestran en las siguientes fórmulas (I)A-(I)O, en donde el átomo de nitrógeno demuestra el punto de unión con el grupo urea:



El grupo (I)L puede ser cualquier tautómero de imidazol, por ejemplo (I)L2.

Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^b es un grupo distinto de pirazol.

Se divulga un compuesto en el cual, A^a se selecciona de (I)A, (I)B, (I)P y (I)Q.

Se divulga un compuesto en donde, A es el grupo (I)A que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.

5 Se divulga un compuesto en donde, A^a representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico aromático monocíclico que tiene, por ejemplo, un anillo de 5, 6 o 7 miembros (por ejemplo, fenilo, piridilo o tiazolilo).

Se divulga un compuesto en donde, A^a representa un anillo carbocíclico de 6 miembros. Además, se divulga que A^a representa un grupo fenilo (es decir, un sistema de anillo de fórmula (I)A opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a).

10 Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^c representa un grupo piridilo (es decir, un sistema de anillo de fórmula (I)B o (I)C) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a. Además, se divulga que A^a o A^c representa un sistema de anillo de fórmula (I)B opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.

Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^b representa un grupo tiazolilo, un grupo isotiazol o un grupo imidazol opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.

15 Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^b representa un grupo tiazolilo (es decir, un sistema de anillo de fórmula (I)H, (I)P o (I)Q) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a. Además, se divulga que A^a o A^b representa un sistema de anillo de fórmula (I)P o (I)Q opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, cloro).

20 Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^c o A^d representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ejemplo, fenilo o piridilo), sustituido con -NHCONR¹R² en la posición 3 o 5.

En una realización, A^d representa fenilo, sustituido con -NHCONR¹R² en la posición 3 o en la posición 5.

También se divulga, A^a o A^c o A^d representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ejemplo, fenilo o piridilo), sustituido con -NHCONR¹R² en la posición 5 y adicionalmente opcionalmente sustituido con un solo grupo R^a en la posición 3 posiciones.

25 Se divulga un compuesto en donde, A^a o A^c representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ejemplo, fenilo o piridilo), sustituido con -NHCONR¹R² en la posición 5 y adicionalmente sustituido opcionalmente con un solo grupo R^a en la posición 3 o A^d representa un sistema de anillo carbocíclico aromático monocíclico de 6 miembros (por ejemplo, fenilo), sustituido por -NHCONR¹R² en la posición 5 y además opcionalmente sustituido por un solo grupo R^a en la posición 3.

30 En una realización, A^d representa fenilo, sustituido con -NHCONR¹R² en la posición 5 y además opcionalmente sustituido con un solo grupo R^a en la posición 3.

Se divulga un compuesto en donde, A^a representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un -(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo, -CONH₂), -(CH₂)_s-CN (por ejemplo, -CN), halógeno (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂OH) u -OR^x (por ejemplo, grupo metoxi o -OCH(Me)₂).

35 En una realización, A^d representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un n-(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo, -CONH₂), -(CH₂)_s-CN (por ejemplo, -CN), halógeno (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂OH) u -OR^x (por ejemplo, grupo metoxi u -OCH(Me)₂).

40 En una realización, A^d representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un n-(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo, -CONH₂), -(CH₂)_s-CN (por ejemplo, -CN), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂OH), -O-(CH₂)_n-OR^x (por ejemplo, -O-CH₂-CH₂-O-CH₃), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo, -COOCH₃), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -CH₂NH₂), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH o metoxi u -OCH(Me)₂ o -O-C₅H₉).

En una realización adicional, A^d representa fenilo no sustituido.

45 Se divulga un compuesto en donde, A^a es como se define en A^b. Se divulga un compuesto en el cual, A^a es como se define en A^c. Se divulga un compuesto en el cual, A^a es como se define en A^d.

También Se divulga que, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, butilo, -CH(Me)₂, -CH₂CH(Me)₂ o -C(Me)₃), alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos R^a (por ejemplo, -CH₂-C(Me)₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH(Me)-OMe o -CH₂-C(F)₂-CH₂NH), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-CH(OH)-CH₂OH), -(CH₂)_n-NR^xR^y (por ejemplo, -(CH₂)₂NHCOOt-Bu, -

(CH₂)₂NH₂ o -(CH₂)₃NH₂), -(CH₂)_n-arilo (por ejemplo, bencilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, como un átomo de flúor), -(CH₂)_n-heterociclilo (por ejemplo, -CH₂-dioxolanilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, grupos metilo), -CH₂-tetrahydrofuranilo o -CH₂-piperidinilo) o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -(CH₂)₂-F, -CH₂-CH-F₂-CH(Me)-CF₃ o -CH₂-CF₃).

- 5 Se divulga un compuesto en donde, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, butilo, -CH(Me)₂, -CH₂CH(Me)₂ o -C(Me)₃), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo) o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -(CH₂)₂-F, -CH₂-CH-F₂-CH(Me)-CF₃ o -CH₂-CF₃).

También se divulga, cuando A representa fenilo, R¹ y R² representan un grupo distinto de fenilo.

- 10 Se divulga un compuesto en donde, R¹ representa hidrógeno y R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, butilo, -CH(Me)₂, -CH₂CH(Me)₂ o -C(Me)₃), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo) o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -(CH₂)₂-F, -CH₂-CH-F₂-CH(Me)-CF₃ o -CH₂-CF₃).

Se divulga un compuesto en donde, R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo), o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-CF₃). En una realización, R¹ representa hidrógeno y R² representa -CH₂-CF₃.

- 15 Se divulga un compuesto en donde, R³ representa hidrógeno o metilo.

- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, R¹ representa hidrógeno y R² representa ciclopropilo o R¹ y R² representan hidrógeno), R^{4a} representa halógeno (por ejemplo, cloro) o un grupo carbocíclico aromático monocíclico (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) los grupos R^b como halógeno (por ejemplo, flúor) o R^{4a} representan un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, un pirimidinilo) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a, como halógeno (por ejemplo, flúor) o -(CH₂)_sNR^xR^y (por ejemplo, -NH₂).
- 20

- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, R¹ representa hidrógeno y R² representa ciclopropilo o R¹ y R² representan hidrógeno), R^{4a} representa -X-R⁵. Se describe, X representa -C≡C- y R⁵ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b. Se divulga que R⁵ representa un imidazoilo sustituido con un grupo metilo.
- 25

- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, R¹ representa hidrógeno y R² representa ciclopropilo o R¹ y R² representan hidrógeno), R^{4a} representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b. Se divulga que R¹ y R² representan hidrógeno y R^{4a} representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, un oxadiazolilo, tiadiazolilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos metilo.
- 30

- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), A^b representa pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, tiadiazol o tetrazol opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a. Se describe, A^b representa pirrol, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, tiadiazol o tetrazol opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a. Se divulga que, A^b representa tiazol opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a (por ejemplo, cloro).
- 35
- 40

- Se divulga un compuesto en donde, R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a y R⁴ es un grupo R^{4b} que representa -X-R⁵. Se divulga un compuesto en donde, A^c representa un piridinilo. Además, se describe cuando X representa -C≡C- y R⁵ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b (por ejemplo, un imidazolilo sustituido con uno o grupos metilo).
- 45

Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (i).

Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (ii).

- 50 Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (iii).

Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (iv).

- Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (v).
- Se divulga un compuesto de fórmula (I) como se define en (vi).
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es como se define en R^{4b}.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es como se define en R^{4c}.
- 5 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es como se define en R^{4d}.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es como se define en R^{4e}.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4b}, R^{4b} es como se define en R^{4c}.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4b}, R^{4b} es como se define en R^{4d}.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4b}, R^{4b} es como se define en R^{4e}.
- 10 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} se selecciona entre (b)-(h), (j)-(k), (m)-(u) y (w)-(y).
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es -X-R⁶.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alcanol C₂₋₆.
- 15 En una realización, cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b.
- En una realización, cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e.
- En una realización, cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b.
- 20 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es tiofenilo (por ejemplo, tien-3-ilo) sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4-ilo) sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f.
- 25 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es tiadiazolilo (por ejemplo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo) sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^h.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es tiadiazolilo (por ejemplo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo) sustituido con un grupo R^h.
- Se divulga un compuesto en donde R^{4c} es tiadiazolilo sustituido con uno -(CH₂)₂₋₄-O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃) o alcanol C₂₋₆ (por ejemplo, -CH₂CH₂OH).
- 30 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4c}, R^{4c} es oxo-dihidro-piridin-3-ilo (por ejemplo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo) sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Rⁱ.
- Se divulga un compuesto en donde, Rⁱ representa cloro, etilo, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -O-alquilo C₂, -O-alquilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcanol C₁₋₂, alcanol C₄₋₆, = S, nitro, si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COO alquilo C₁₋₆, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NH alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-NMe(alquilo C₂₋₆), -(CH₂)_s-N(alquilo C₂₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-R^z, -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, piperazina sustituida por Rⁿ, o un grupo de piperidinilo u -O-piperidinilo en donde dicho grupo es piperidinilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;
- 35 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4a} representa halógeno (por ejemplo, cloro).
- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), A^c representa piridinilo (por ejemplo, piridin-3-ilo).

- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C₃₋₈, R^{4a} representa oxadiazol, tiadiazol o pirimidina opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.
- 5 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4a} representa oxadiazol, tiadiazol o pirimidina opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b.
- 10 Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a.
- Se divulga un compuesto en donde el grupo R^a o R^b está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo, en particular en la posición 4 del anillo de fenilo.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos halógenos (por ejemplo, flúor).
- 15 Se divulga un compuesto en donde, R^{4a} representa 4-fluoro-fenilo.
- Se divulga un compuesto en donde cuando R⁴ es un grupo R^{4a}, R^{4a} es pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b.
- Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4b} representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina o triazina) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^d. Se divulga que, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4b} representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina o triazina) opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) R^d.
- 20 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4b} representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, un pirimidin-2-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b (como flúor o NH₂). Se divulga que A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de seis miembros (por ejemplo, un piridinilo). Además, se divulga que R³ es hidrógeno.
- 25 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4b} representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, un pirimidin-2-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b (como flúor o NH₂). Se divulga que A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de seis miembros (por ejemplo, un piridinilo). Además, se divulga que R³ es hidrógeno.
- 30 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4b} representa halógeno (por ejemplo, cloro), -X-R⁵ (por ejemplo, -C=C-ciclopropilo) o un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirimidinilo o pirazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^d tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), heterociclo-Y (por ejemplo, -piperidinilo o -azetidinilo) en donde dicho grupo -Y-heterocicilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a (tales como -COO-t-Bu).
- 35 Se divulga un compuesto en el cual, R^{4b} representa tiadiazol no sustituido, piridinilo no sustituido (por ejemplo, piridin-2-ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo, pirimidin-2-ilo) o piridazinilo (por ejemplo, piridazina-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).
- Se divulga un compuesto en donde, R^{4b} representa tiadiazol no sustituido, piridinilo no sustituido (por ejemplo, piridin-2-ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazina-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o pirazolilo sustituido con Y-heterocicilo (por ejemplo, en donde Y es un enlace).
- 40 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo), R^{4b} representa un grupo distinto del cloro.
- 45 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa un grupo amino (por ejemplo, -NH₂). Se divulga que, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa un grupo amino distinto de -NH₂.
- 50 Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) R^f grupos

tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -C(Me)₂-CH₂-OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo, -C(Me)₂-COOH o -C(Me)₂-COO-Et), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -CH₂-NH₂), -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z (por ejemplo, -C(Me)₂-CONH₂, -C(Me)₂-CONHMe, -C(Me)₂-CON(Me)₂, -C(Me)₂-CONH-ciclopropilo, -C(Me)₂-CONH-(CH₂)₂-N(Et)₂), Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, azetidínilo o -C(Me)₂-CO-azetidínilo) en donde dicho grupo -Y-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), -COR^x (por ejemplo, -COMe), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo, -COO-t-Bu) o -SO₂-R^x (por ejemplo, -SO₂Me).

También se divulga, cuando R¹ representa hidrógeno, R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃) y R^{4c} representa pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -C(Me)₂-CH₂-OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -C(Me)₂-COOH o -C(Me)₂-COO-Et), -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z (por ejemplo -C(Me)₂-CONH₂, -C(Me)₂-CONHMe, -C(Me)₂-CON(Me)₂, -C(Me)₂-CONH-(CH₂)₂-N(Et)₂), Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, azetidínilo o -C(Me)₂-CO-azetidínilo) en donde dicho grupo -Y-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), -COR^x (por ejemplo, -COMe) o -SO₂-R^x (por ejemplo, -SO₂Me).

También se divulga, cuando R¹ representa hidrógeno, R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃) y R^{4c} representa pirazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, C(Me)₂-CH₂-OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo, -C(Me)₂-COOH o -C(Me)₂-COO-Et), -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z (por ejemplo, -C(Me)₂-CONH₂, -C(Me)₂-CONHMe, -C(Me)₂-CON(Me)₂, -C(Me)₂-CONH-(CH₂)₂-N(Et)₂), Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, azetidínilo o -C(Me)₂-CO-azetidínilo) en donde dicho grupo -Y-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), -COR^x (por ejemplo, -COMe), -SO₂-R^x (por ejemplo, -SO₂Me) o alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, grupos CH₂-CH₂-OH).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno, R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃) y R^{4c} representa pirazolilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f, como alquilo C₄₋₆, alcohol C₃₋₆ (por ejemplo, -C(Me)₂-CH₂-OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -C(Me)₂-COOH o -C(Me)₂-COO-Et), -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z (por ejemplo -C(Me)₂-CONH₂, -C(Me)₂-CONHMe, -C(Me)₂-CON(Me)₂, -C(Me)₂-CONH-(CH₂)₂-N(Et)₂), grupos -Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, azetidínilo o -C(Me)₂-CO-azetidínilo) en donde dicho grupo -Y-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), -COR^x (por ejemplo, -COMe), -SO₂-R^x (por ejemplo, -SO₂Me) o alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-CH₂-OH).

También se divulga, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa tiadiazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^h tales como haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometil) o grupos -Y-heterociclilo (por ejemplo, tetrahydrofuranilo o -(CH₂)₂-piperidinilo).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa tiadiazolilo sustituido por un grupo R^h tal como haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometil), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, dietilaminoetilo, -NH₂, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂-O-CH₃, -NHciclopropilo) o -Y-heterociclilo (por ejemplo, tetrahydrofuranilo o -(CH₂)₂-piperidinilo). Se divulga que heterociclilo representa pirrolidina e Y representa etilo. Se divulga adicionalmente que -Y-heterociclilo representa pirrolidin-1-il-etilo. Todavía se divulga adicionalmente que heterociclilo representa un piridinilo e Y representa -NR^x-(CH₂)_s- (por ejemplo, NH-).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa imidazolilo unido a N opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno, R² representa haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-CF₃) y R^{4c} representa imidazolilo unido a N sustituido por un solo sustituyente, dicho sustituyente es distinto de 2-metilo.

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa -(CH₂)_q-imidazolilo (por ejemplo -(CH₂)₂-imidazolil) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e, como halógeno (por ejemplo, cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), -OR^x (por ejemplo, metoxi), =O, -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -N(Me)₂, -NC(Me)₂-CH₂-OH, -NH-(CH₂)₂-OH o -NH-(CH₂)₂-O-Me), -Y-heterociclilo (por ejemplo, -

azetidínilo, -piperidinilo, -NH-piperidinilo, piperazinilo, -morfolínilo, -NH-tetrahidropiránilo) en donde dichos grupos -Y-heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), =O o -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂ o -N(Me)₂).

5 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo) sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e tales como halógeno (por ejemplo, cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), -OR^x (por ejemplo, metoxi), =O, -(CH₂)_s-CN (por ejemplo, CN), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -N(Me)₂, -N-C(Me)₂-CH₂-OH, -NH-(CH₂)₂-OH o -NH-(CH₂)₂-O-Me), -Y-heterociclilo (por ejemplo, -azetidínilo, -piperidinilo, -NH-piperidinilo, piperazinilo, -morfolínilo, -NH-tetrahidropiránilo, en donde dichos grupos -Y-heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂ o -N(Me)₂).

10 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CH₂-CF₃), R^{4c} representa piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo) sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e. En una realización adicional, R^{4c} representa piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo) y está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En una realización adicional más, A es un grupo A^d y representa un grupo fenilo y R³ representa hidrógeno.

15 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂), -OR^x (por ejemplo, hidroxilo o metoxi).

20 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, hidroxilo o metoxi).

En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirazinilo (por ejemplo, pirazin-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^b grupos tales como haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo).

25 También se divulga, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^g como -Y-heterociclilo (por ejemplo, -azetidínilo, -piperazinilo) en donde dichos grupos -Y-heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) halógenos (por ejemplo, flúor), =O o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

30 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^p tales como haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), o -Y-heterociclilo (por ejemplo, -azetidínilo, -piperazinilo) en donde dichos grupos -Y-heterociclilo están sustituidos por 1, 2 o 3 halógenos (por ejemplo, flúor), =O o C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo).

35 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b tales como halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂OH, -CHOHCH₃, -COH(CH₃)₂) haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo, -CF₂CH₃), -OR^x (por ejemplo, metoxi, etoxi, -OCH₂CH₂OH), -COR^x (por ejemplo, -COCH₃), -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z (por ejemplo, CONH₂), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂ o -N(Me)₂), o -NHMe, -NH-CH₂-CH₂-OH, NH-CH₂-CH₃, -NH ciclopropilo, -NH(C₄H₇), -NH-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -N(COOCCH₃)₂, -(CH₂)_s-CN, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y (por ejemplo, NHCO₂(CH₂)₃CH₃, -NHCO₂CH₂CH₃, NHCO₂CH₂CH(CH₃)₂ o NHCO₂(CH₂)₄CH₃), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo, -COOCH₂CH₃, -COOCH₃ o -COOH), -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y (por ejemplo, NHSO₂-CH₃), -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y (por ejemplo, NHSO₂N(CH₃)₂ o -Y-heterociclilo (por ejemplo, -piperidinilo, azetidínilo, imidazolilo, morfolina) en donde dichos grupos -Y-heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 -OR^x (por ejemplo, grupos hidroxilo) o -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂) o alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂CH₂OH). En una realización adicional, Y representa un enlace o -(CR^xR^y)_s-CO- (por ejemplo, -CO-) o -(CH₂)_n- (CR^xR^y)_s (por ejemplo, CH₂).

También se divulga, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

50 En una realización, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^g o 2, 3 o 4 grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), -OR^x (por ejemplo, metoxi), -S-R^x (por ejemplo, -S-CH₃), =O, -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, NH₂, -NH(C₄H₇), -N(CH₃)₂) -(CH₂)_sNH alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -NH-CH₃), -(CH₂)_sN(alquilo C₁₋₆)₂ (por ejemplo -N(CH₃)₂), -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃) o -Y-heterociclilo (por ejemplo, azetidínilo, piperazinilo, imidazolilo) en donde dicho -Y-heterociclilo los grupos pueden

estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^a tales como alcohol C_{1-6} (por ejemplo, CH_2-CH_2-OH), $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ (por ejemplo, $NHCO_2C(CH_3)_3$), $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ (por ejemplo, grupos $SO_2N(CH_3)_2$).

5 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa tioenilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) R^e grupos tales como $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (por ejemplo, $-CONH_2$).

10 Se divulga un compuesto en el cual, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), alcohol C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_2-OH$ o $-(CH_2)_2-OH$), haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, flúor), $-OR^x$ (por ejemplo, hidroxilo, metoxilo o etoxilo), $-(CH_2)_s-ONR^xR^y$ (por ejemplo, $-CONH_2$ o $-CONHCH_3$) o $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo, $-NH_2$) o un grupo $-Y$ -heterociclilo (por ejemplo, morfolina) en donde dicho grupo heterociclilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a . Se divulga que Y representa un enlace o grupo de $CO-(CH_2)_s$ (por ejemplo, $-CO-$).

15 También se divulga, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa piridin-3-ilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^l tales como $-Y$ -heterociclilo (por ejemplo, $-piperidinilo$).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa piridin-3-ilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^l tales como un piperidinilo.

20 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa piridin-3-ilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^l , como un grupo piperidinilo sustituido con uno o más (1, 2 o 3) Grupos R^a , como $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ (por ejemplo, $-CH_2NH-COOC(CH_3)_3$) o $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo, CH_2-NH_2 o $-NH_2$) o $-(CH_2)_s-NH-SO_rNR^xR^y$ (por ejemplo, $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$).

25 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa piridin-4-ilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^k .

30 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa un grupo heterocíclico bicíclico (por ejemplo, dihidro-ciclopentatiazolilo, tiadiazolopirimidinilo o tetrahidrotiazolopiridinilo) que contiene un anillo tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b , como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), $=O$ o $-(CR^xR^y)_s-COORz$ (por ejemplo, $-COO-$ *t*-butilo).

Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa un grupo heterocíclico bicíclico (por ejemplo, dihidro-ciclopentatiazolilo, tiadiazolopirimidinilo o tetrahidrotiazolopiridinilo) que contiene un anillo tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b , como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) u $=O$.

35 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene un anillo de tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) u $=O$. Además, se divulga que R^{4c} representa imidazotiadiazolilo o benzotiazolilo sustituido con un grupo metilo.

40 En una realización, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa triazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^b tales como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

45 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa oxo-dihidro-piridin-3-ilo (por ejemplo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo) sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^l .

Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa un piridin-3-ilo no sustituido en N sustituido en uno de los átomos de carbono con un sustituyente del grupo R^b y en otro átomo de carbono con un sustituyente del grupo R^a tal como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo, $NHCH_3$) u $-OR^x$ (por ejemplo, metoxilo).

50 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o $-CH_2-CF_3$), R^{4c} representa fenilo sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alcohol C_{2-6} (por ejemplo, $-(CH_2)_2-OH$, $-COH(CH_3)_2$).

En una realización, R^{4c} es pirimidin-2-ilo no sustituido.

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ y A es A^d, que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a (por ejemplo, fenilo no sustituido), R³ representa alquilo C₁₋₆ y R^{4d} representa metilo. En una realización adicional, R³ y R^{4d} representan ambos metilo.

Se divulga un compuesto en donde, cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo o -CH₂-CF₃), R^{4c} representa un grupo -X-R⁶. Además, se describe cuando X representa -CH=CH- y R⁶ representa un alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂OH) o un grupo heterocíclico aromático, tal como un piridinilo o imidazolilo, en donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo) o alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, CH₂OH, -CH₂CH₂OH).

Se divulga que, R⁵ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b.

Se divulga que, R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 2 o 3) grupos R^b.

También se divulga cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -CH₂-N(Me)₂), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-OH, -(CH₂)₂-OH o -CH(OH)-Me), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tieno o piperidinilo) en donde se indica el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH).

Cuando X representa un grupo -C=C-, en una realización, R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, CH₂-N(Me)₂), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-OH, -(CH₂)₂-OH o -CH(OH)-Me), cicloalquilo C₄₋₈, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tieno o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH).

También se divulga cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -CH₂-N(Me)₂), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-OH, -(CH₂)₂-OH o -CH(OH)-Me), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH). También se divulga, cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH). Además, cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Cuando X representa un grupo -C=C-, se divulga que R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -CH₂-N(Me)₂), alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂-OH, -(CH₂)₂-OH o -CH(OH)-Me), cicloalquilo C₄₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b, tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH). También se divulga, cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) u -OR^x (por ejemplo, -OH). Además, cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático (por ejemplo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo o piperidinilo) en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b, como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Se divulga que, cuando X representa un grupo -C=C-, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, imidazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Cuando X representa un grupo -CH=CH-, en una realización, R⁶ representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, imidazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Cuando X representa un grupo $-(CH_2)_q-$ (por ejemplo, $-(CH_2)_{2-}$), en una realización, R^6 representa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, imidazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b tales como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

Se divulga un compuesto en donde q es dos.

- 5 Se divulga un compuesto en donde, cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa ciclopropilo, R^{4a} representa un amino, alquilo C_{1-6} , $-X-R^5$ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b .

Se divulga un compuesto en donde R^5 o R^6 representan imidazol opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a (por ejemplo, metilo).

- 10 Se divulga un compuesto en donde X representa $-(CH_2)_q-$.

Se divulga un compuesto en donde X representa $-(CH_2)_q-$ y R^5 o R^6 representan un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a .

Se divulga un compuesto en donde X representa $-CH=CH-$.

- 15 Se divulga un compuesto en donde X representa $-CH=CH-$ y R^5 o R^6 representan un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a . Se divulga un compuesto en donde X representa $-C\equiv C-$.

Se divulga un compuesto en donde X representa $-C\equiv C-$ y R^5 o R^6 representan un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a .

En una realización, Y representa $-(CR^xR^y)_s-CO-$.

En una realización, Y representa $-NR^x-(CH_2)_s-$ o $-(CH_2)_s-NR^x-$ en donde s es cero.

- 20 En una realización, R^a es $-(CR^xR^y)_sCONR^wR^z$ en donde R^x y R^y no son ambos hidrógeno.

Se divulga que R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^g , R^n , o R^p es alcohol C_{1-6} .

En una realización, R^w , R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-N$ (alquilo C_{1-6})₂, alquil $C_{1-6}-NH$ (alquilo C_{1-6}), o cuando se une a un átomo de nitrógeno, R^w , R^x , R^y y R^z pueden formar un anillo.

- 25 En una realización, uno de R^w , R^x , R^y y R^z representa hidrógeno y el otro representa $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo C_{1-6})₂, o alquilo $C_{1-6}-NH$ (alquilo C_{1-6}), o cuando se une a un átomo de nitrógeno R^w , R^x , R^y y R^z pueden formar un anillo.

En una realización, uno de R^w , R^x , R^y y R^z , cuando está unido a un átomo de nitrógeno, forma un anillo.

Una divulgación particular es:

- 30 (i) cuando R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno o cicloalquilo C_{3-8} ;

A es un grupo A^a que representa un grupo carbocíclico aromático;

R^3 representa hidrógeno;

- 35 R^4 es un grupo R^{4a} que representa un halógeno, $-X-R^5$ o un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b (por ejemplo, metil o flúor, $-NH_2$);

(ii) cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo alquilo C_{1-6} ;

A es un grupo A^b que representa un heterocíclico aromático de 5 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

R^4 es un grupo R^{4a} que representa un halógeno;

- 40 (iii) cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo alquilo C_{1-6} ;

A es un grupo A^c que representa un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

- 5 R^4 es un grupo R^{4b} que representa un halógeno, $-X-R^5$ o un grupo heterocíclico aromático en donde cuando dicho grupo heterocíclico es distinto de pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o cuando dicho grupo heterocíclico es pirazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^d o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b ;
- (iv) cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o halo alquilo C_{1-6} ;
- A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- R^3 representa hidrógeno;
- 10 R^4 es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(h), (j)-(k), (m)-(u) y (w)-(y) que representan:
- (a) un amino;
- (b) $-X-R^6$;
- (c) fenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos alcohol C_{2-6} ;
- (d) piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e , o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b ;
- 15 (e) imidazolilo unido a N opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno o los átomos C-2 o C-5 por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b o en el átomo C-4 por un grupo R^e ;
- (f) imidazolilo unido a C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^m en uno o ambos de los átomos de nitrógeno o opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^e en uno o dos átomos de carbono;
- (g) pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b ;
- 20 (h) tiofenilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^e ;
- (j) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene un anillo tiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b ;
- (k) triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^b ;
- (m) pirazolilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^f ;
- 25 (n) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b ;
- (o) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^g o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b ;
- (p) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^p o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b ;
- 30 (q) tiadiazolilo sustituido por un grupo R^h ;
- (r) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b ;
- (s) piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^i ;
- (t) piridin-4-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^k o dos o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) grupos R^b ;
- 35 (u) piridin-3-ilo sustituido en la posición 2 por $-O$ -alquilo C_{1-6} y opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b ;
- (w) oxo-dihidro-piridin-3-ilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^i ;
- (x) N-metil pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^q ;
- 40 (y) piridin-3-ilo N-no sustituido en uno de los átomos de carbono con un sustituyente del grupo R^b y sustituido en otro átomo de carbono con un sustituyente del grupo R^a ;
- (v) cuando R^1 representa hidrógeno y R^2 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a ;

R³ representa alquilo C₁₋₆;

R⁴ es un grupo R^{4d} que representa alquilo C₁₋₆; o

(vi) cuando R¹ representa hidrógeno y R² representa halo alquilo C₁₋₆ y A es A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

5 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es un grupo R^{4e} que representa piridin-3-ilo no sustituido, piridin-4-ilo no sustituido o 3-piridinilo sustituido con piperidina no sustituida;

X representa -(CH₂)_q-, -CH=CH- o -C=C-;

10 R⁵ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

R⁶ representa -(CH₂)_s-NR^xR^y, alquilo C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₈ o un grupo heterocíclico aromático o no aromático en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^b;

15 R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO alquilo C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;

20 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

25 R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

Y representa un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -(CR^xR^y)_s-CO-, -COO-, -(CH₂)_n-(CR^xR^y)_s-, -NR^x-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCSNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, -S-, -SO- o -(CH₂)_s-SO₂-;

30 R^c representa grupos cloro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

35 R^d representa grupos halógeno, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o a grupo Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

40 R^e representa grupos halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

50 R^f representa grupos halógeno, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₃₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -CH₂-NR^xR^y, -(CH₂)₃₋₄-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NHC₁₋₆ alquilo, -(CH₂)_s-N(C₁₋₆ alquilo)₂, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z, -(CH₂)_n-SO₂NR^xR^y o -(CH₂)_s-SO₂NHR^y, o a -Y- grupo heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

5 R^g representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NH alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

10 R^h representa grupos halógeno, alquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)₂₋₄-O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₂₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₂₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a; C₂ alquilo

15 R^i representa cloro, etilo, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -O-alquilo C₂, -O-alquilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₂, alcohol C₄₋₆, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COO alquilo C₁₋₆, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NH alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-NMe(alquilo C₂₋₆), -(CH₂)_s-N(alquilo C₂₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z, -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, piperazina sustituida con Rⁿ, o un grupo piperidinilo o un grupo O-piperidinilo en donde dichos grupos piperidinilo están sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

20 R^k representa grupos cloro, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, alcoxi C₂₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₂, alcohol C₄₋₆, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NH alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

25 R^m representa grupos halógeno, alquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

30 R^n representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

35 R^p representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y; un -Y- (grupo heterociclilo de 4 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 4 miembros está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a; o un -Y- (grupo heterociclilo de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

40 R^q representa grupos halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₂₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -NH(C₁₋₆alquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a;

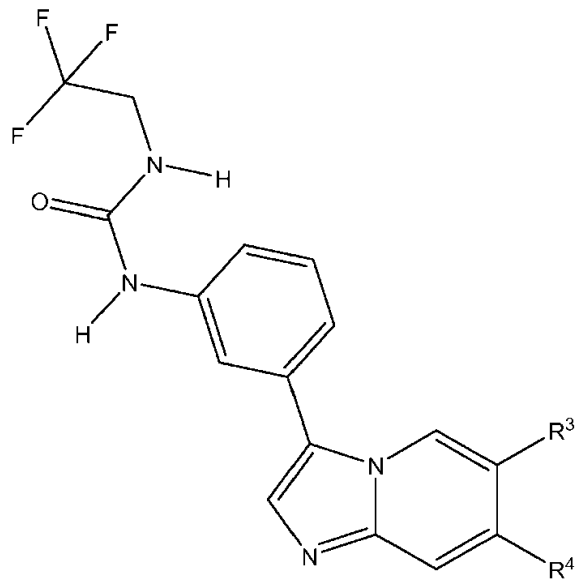
n y q representan independientemente un número entero de 1-4;

s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Debe entenderse que dentro del ámbito de la presente invención también se incluye la realización particular anterior en la que se incorporan una o, siempre que sea posible, más de las realizaciones indicadas anteriormente.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)

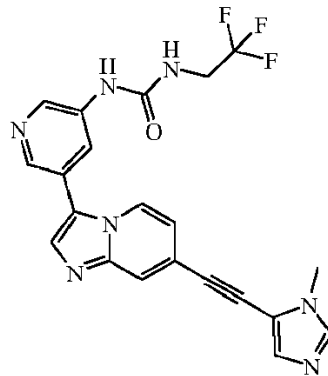


(Ia)

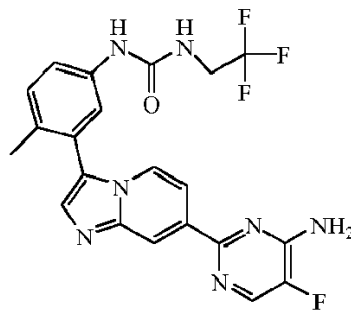
en donde R³ y R⁴ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, el compuesto de fórmula I no es 1-[5-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-tiazol-2-il]-3-etil-urea hidrocloreuro.

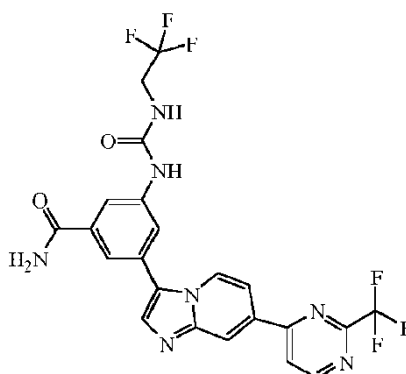
5 En una realización, el compuesto de fórmula I no es



En una realización, el compuesto de fórmula I no es



En una realización, el compuesto de fórmula I no es



Se apreciará que las realizaciones específicas de las variables en la fórmula (I) anterior son como se describen aquí anteriormente para la fórmula (I).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) como se define aquí anteriormente.

- 5 Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-248 o 250-253, 255-337. Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-125, 126A-159A, 126B, 130B-133B, 135B-142B, 144B-146B, 148B-150B, 152B, 154B, 154B, 157B- 159B y 160-164, 165A, 165B, 166-248 y 250-253, 255-337. Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-125 y 126A-159A. Se describe dónde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-125. Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-116 y 118-125. Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-24, 26-76, 78-83, 85-114, 118 y 120-125. Se divulga donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-24, 26-38, 40-53, 56, 58-70, 72-76, 78-83, 85-87, 89-102, 114 y 116. Revelado es en donde, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-19, 21-24, 26-38, 40-53, 56, 58-64, 66-70, 72- 76, 78-83, 85-87, 89-94, 96-102 y 114.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen fórmulas (Ia), y todos los demás subgrupos y ejemplos de los mismos, tal como se definen en el presente documento. Las referencias a un grupo Ar o CYC en los esquemas a continuación se relacionan con los grupos A y/o R⁴ opcionalmente sustituidos, como se define en la Fórmula I, según corresponda.

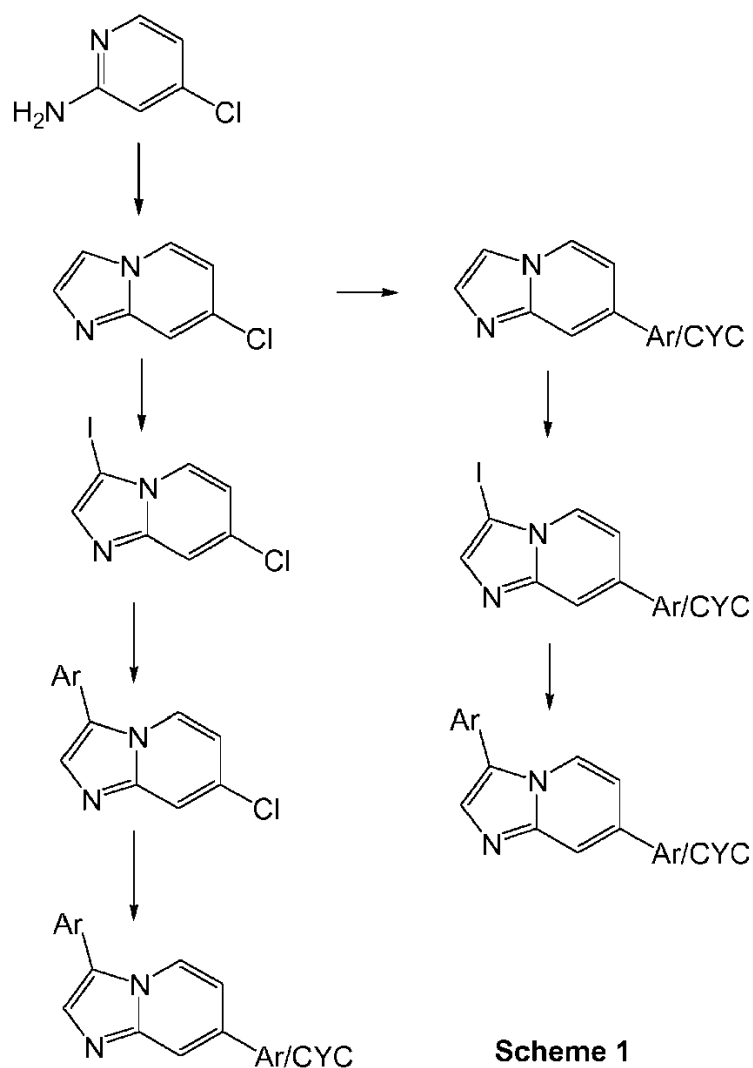
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por los expertos. En particular, los compuestos de fórmula (I) se preparan fácilmente mediante química de acoplamiento mediadas por paladio entre compuestos aromáticos de cloro, bromo, yodo o pseudohalógenos tales como un trifluorometanosulfonato (triflato) o tosilato, y ácidos borónicos aromáticos o derivados de estannano. En particular, la química de acoplamiento de Suzuki es ampliamente aplicable a la síntesis de estos compuestos. La reacción de Suzuki se puede llevar a cabo en condiciones típicas en presencia de un catalizador de paladio tal como bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio o un catalizador de paladaciclo (por ejemplo, el catalizador de paladaciclo descrito en Bedford, R.B. and Cazin, C.S.J. (2001) Chem. Commun., 1540-1541 y una base (por ejemplo, un carbonato como el carbonato de potasio) como se describe con más detalle a continuación. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar, por ejemplo, un sistema de disolvente acuoso, incluyendo etanol acuoso, o un éter tal como dimetoxietano o dioxano, y la mezcla de reacción se somete típicamente a calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 80°C o más, por ejemplo, una temperatura superior a 100°C.

Como se ilustra en el Esquema 1, el núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina puede sintetizarse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente para dar un anillo disustituido en 3,7.

35 4-cloro-piridin-2-ilamina o 4-bromo-piridin-2-ilamina en un disolvente apropiado y la base se puede ciclar a reflujo con cloroacetaldehído para dar el anillo imidazopiridina. La 7-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina en un disolvente apropiado puede luego yodarse, por ejemplo, utilizando N-yodosuccinimida a temperatura ambiente.

40 Luego se puede agregar una funcionalidad apropiada en las posiciones halogenadas, por ejemplo, usando un rango de reacciones catalizadas por metal. En particular, los ácidos borónicos funcionalmente apropiados o sus ésteres de boronato pueden reaccionar con el haluro de arilo. Esta transformación, comúnmente conocida como la reacción de Suzuki, ha sido revisada por Rossi et al (2004) Synthesis, 15, 2419.

La reacción de Suzuki a menudo se lleva a cabo en mezclas de agua y disolventes orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, etanol, metanol y dimetilformamida. La mezcla de reacción se somete típicamente a calentamiento, por ejemplo, a una temperatura superior a 100°C. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(triciclohexilfosfina)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaladio(II), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II), 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) cloruro dinorbornilfosfina complejo y 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio(II) cloruro dinorbornilfosfina complejo. En algunos casos, se pueden agregar ligandos adicionales para facilitar la reacción de acoplamiento. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen tri-*t*-butilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1-binaftilo, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, triciclohexilfosfina, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(*n,n*-dimetilamino)bifenilo, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfina, 2',6'-dimetoxibifenilo y 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

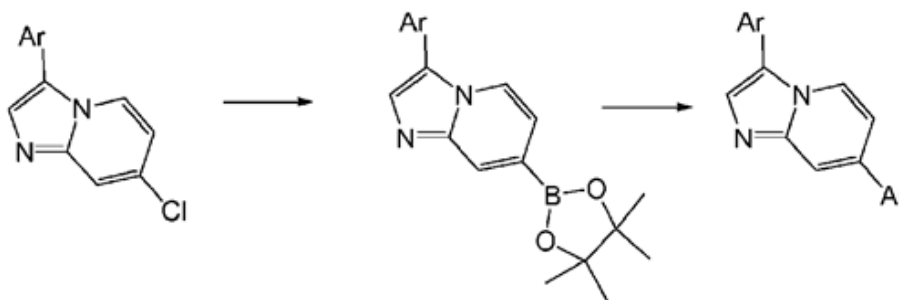


Otros ejemplos de posibles funcionalizaciones catalizadas por metales del haluro son reacciones con reactivos organoestaño (la reacción de Stille), con reactivos de Grignard y reacción con nucleófilos de nitrógeno. Una descripción general y otras referencias destacadas de estas transformaciones se presentan en *Paladio Reagents and Catalysts'* [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y en *Handbook of Organo Paladio Chemistry for Organic Synthesis* [Volumen 1, editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Una reacción adicional que se puede utilizar es la reacción del tipo Buchwald-Hartwig (véase Revisión: Hartwig, J.F. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067) que proporciona un medio para la síntesis catalizada por paladio de aril aminas. Los materiales de partida son haluros de arilo o pseudohaluros (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o

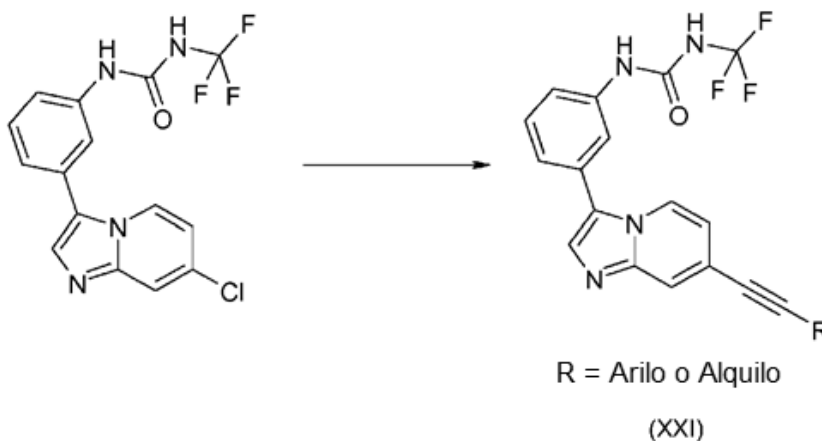
secundarias, en presencia de una base fuerte como el tert-butóxido de sodio y un catalizador de paladio como la tris-(dibencilidenacetona)-di-paladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1'-1'-binaftilo (BINAP).

- 5 La secuencia de reacciones resumida en el Esquema 1 puede alternarse como se describe. Alternativamente, la funcionalidad halógena en la posición 7 del imidazo[1,2-a]piridina se puede convertir en un ácido o éster borónico y se puede usar para sintetizar motivos alternativos como se describe en el Esquema 2. Esto se puede usar directamente en cualquiera de Las reacciones catalizadas por metal descritas aquí. Por ejemplo, para la conversión de un haluro en un boronato, el haluro se hace reaccionar con un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente apropiado, por ejemplo, dioxano y base por ejemplo KOAc, y el compuesto de boro sustituido apropiado.



Esquema 2

- 10 La reacción de Sonogashira es una reacción bien conocida que proporciona acceso a los compuestos aril alquino internos mediante la reacción de un haluro de arilo (o pseudohaluro) y un alquino (véase artículo de revisión: Chinchilla, R., Nájera, C.; (2007) Chem. Rev., 107, 8740). Las condiciones de reacción típicas incluyen un catalizador de paladio, un cocatalizador de cobre (I) y una base. Recientemente, se han desarrollado métodos que evitan el uso de cobre y amina (base) (Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H.; (2006) J. Org. Chem., 71, 379).
- 15 La reacción de Sonogashira proporciona de manera eficiente el acceso a los alquinos. La cloroimidazopiridina apropiada se hace reaccionar con el alquino apropiado, por ejemplo, compuesto de etinilo en presencia de un catalizador de paladio y una base, en disolvente y calentamiento para proporcionar acceso a compuestos de aril-alquino o alquil-alquino.



- 20 Los compuestos se prepararon a través de un método sin cobre utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ como catalizador, CsCO_3 como base y DMSO como disolvente (Chenyi, Y. y Hua, R., (2006) J. Org. Chem., 71, 2535).

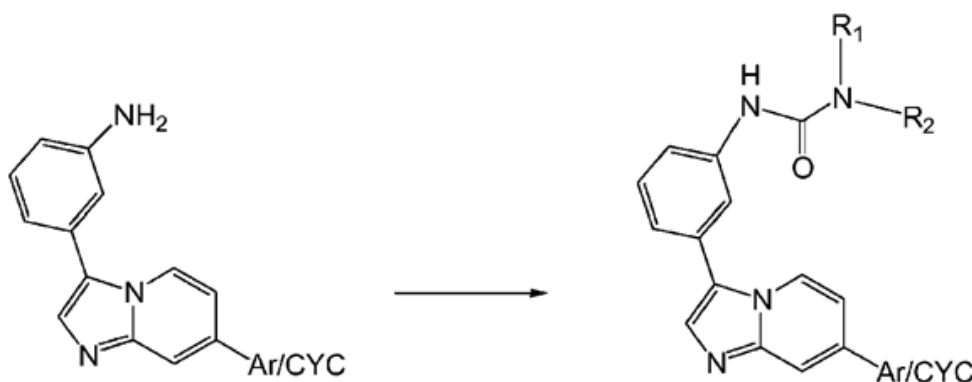
- 25 El asociado de acoplamiento de alquino para uso en la reacción de Sonagashira puede prepararse a partir del heterociclo y etinil-trimetil-silano apropiado sustituido con yodo apropiado haciendo reaccionar los dos juntos con yoduro de cobre y catalizador de paladio en una atmósfera inerte en presencia de una base (como la trietilamina). El grupo trimetilsililo en el asociado de acoplamiento de alquino se elimina luego para usar en la reacción de Sonogashira agitando en metanol a temperatura ambiente en presencia de una base como el carbonato de potasio.

Además, la funcionalidad alquino interna también puede reducirse para formar un alqueno o un alcano, y así los alquinos de fórmula XXI podrían hidrogenarse a compuestos de fórmula general imidazopiridin-CH₂CH₂R usando Pd y H₂.

5 Los alquenos también pueden prepararse mediante reducción parcial selectiva del precursor de alquino respectivo usando hidrogenación selectiva usando paladio envenenado o pueden prepararse usando química de tipo Wittig a partir del compuesto de formilimidazopiridina y el iluro de fósforo.

10 Una vez sintetizados, se puede emplear una gama de conversiones de grupos funcionales en compuestos de imidazopiridina sustituidos con diarilo o alquinilo para producir compuestos adicionales de fórmula (I) y en particular compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, algunas de las siguientes reacciones pueden usarse para hidrogenación, por ejemplo, utilizando catalizador de níquel Raney, hidrólisis, desprotección y oxidación.

En particular para los compuestos de síntesis de fórmula (I), el haluro de imidazopiridina se puede hacer reaccionar con ácido 3-aminobencenoborónico utilizando un catalizador metálico apropiado, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), para formar el precursor amino para las formaciones de enlaces de urea. Como se describe en el Esquema 3, la funcionalidad de amina introducida se puede usar para sintetizar ureas.



Esquema 3

15 Las ureas se pueden preparar utilizando métodos estándar. Por ejemplo, tales compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto amino con un isocianato adecuadamente sustituido en un disolvente polar tal como DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

20 Alternativamente, se pueden preparar ureas de fórmula (I) haciendo reaccionar una amina con una amina apropiadamente sustituida en presencia de carbonil diimidazol (CDI). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar tal como THF con calentamiento (por ejemplo, usando un calentador de microondas) a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C. En lugar de usar CDI, el acoplamiento de las dos aminas para formar la urea puede efectuarse utilizando trifosgeno(bis(triclorometil)carbonato) en presencia de una base no interferente como la trietilamina, en un disolvente como el diclorometano a temperatura ambiente o inferior. Como una alternativa
25 adicional a CDI, se puede usar fosgeno en lugar de trifosgeno.

Un método adicional para sintetizar la funcionalidad urea es hacer reaccionar el compuesto de amina con cloroformiato de p-nitrofenol en condiciones bien conocidas por los expertos. El compuesto de carbamato resultante se hace reaccionar luego con la amina apropiada, por ejemplo, trifluoroetilamina o ciclopropilamina.

30 Además, los compuestos de urea se pueden sintetizar mediante el uso del ácido borónico sustituido apropiado en la reacción de Suzuki, por ejemplo, ácido 1-metil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea o ácido 3-metoxi-5-nitro-fenil-borónico éster de pinacol. Estos se pueden sintetizar como se describe en el presente documento.

Las ureas también se pueden sintetizar a partir del intermedio de amina utilizando una gama de interconversiones de grupos funcionales bien conocidas como se describe en *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992.

35 El material de partida y los reactivos apropiados para estas reacciones se pueden obtener comercialmente o por cualquiera de una gran cantidad de métodos sintéticos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica, por

ejemplo, véase *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y véanse también los métodos descritos en la sección experimental a continuación. Por ejemplo, una gama de materiales de partida de anilina y aminopiridina funcionalizados apropiados y catalizadores metálicos están disponibles comercialmente.

5 En particular, los precursores de haluro heterocíclico o pseudohaluro están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de un compuesto heterocíclico apropiadamente funcionalizado. Alternativamente, los anillos pueden formarse en el andamio de imidazopiridina utilizando reacciones de ciclación radicales o intramoleculares en condiciones estándar.

10 Muchos boronatos, por ejemplo, ácidos o ésteres borónicos o trifluoroboratos, adecuados para usar en la preparación de compuestos de la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Boron Molecular Limited de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc. de San Diego, Estados Unidos. Cuando el boronato apropiadamente sustituido no está disponible comercialmente, pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el artículo de revisión de Miyaura, N. and Suzuki, A. (1995) *Chem. Rev.*, 95, 2457. De este modo, los boronatos se pueden preparar haciendo reaccionar el bromo-compuesto correspondiente con un alquil-litio tal como butil-litio y luego reaccionando con un éster de borato, por ejemplo (iPrO)₃B. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar seco tal como tetrahidrofurano a una temperatura reducida (por ejemplo, -78°C). Los ésteres de boronato (por ejemplo, un pinacolatoboronato) también se pueden preparar a partir de un bromo-compuesto por reacción con un éster de diboroato tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de una fosfina tal como triclohexilfosfina y un reactivo de paladio (0) como tris(dibencilidienacetona)-dipaladio (0). La formación del éster de boronato se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar seco tal como dioxano o DMSO con calentamiento a una temperatura de hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo, alrededor de 80°C. El derivado de éster de boronato resultante puede, si se desea, hidrolizarse para dar el ácido borónico correspondiente o convertirse en el trifluoroborato.

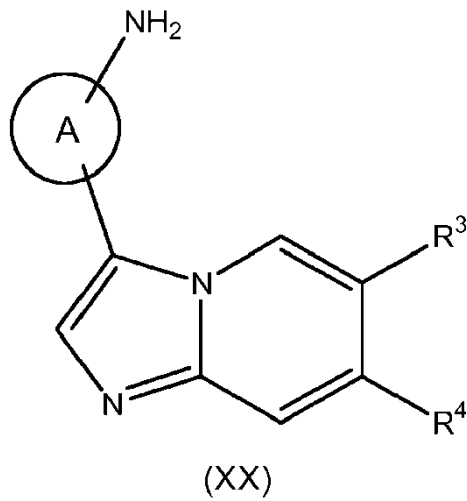
25 En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una ubicación no deseada en la molécula. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales en grupos protectores en *Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

30 Un grupo hidroxilo puede estar protegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsililo éter; o un éster acetílico (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona puede estar protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en donde el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un dietero (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amina puede estar protegido, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una amida de metilo (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveradiloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), o como un 2-(fenilsulfonilo)etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos heterocíclicos N-H, incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo parametoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster, por ejemplo, como: un éster alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un éster haloalquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster trihaloalquílico C₁₋₇); un tri alquilsilil C₁₋₇-alquil éster C₁₋₇; o un aril C₅₋₂₀ alquil éster C₁₋₇ (por ejemplo, un éster bencilico; un éster nitrobencilico); o como una amida, por ejemplo, como una amida de metilo. Un grupo tiol puede estar protegido, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter acetamidometílico (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Los intermedios clave en la preparación de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (XX). Los nuevos productos intermedios químicos de la fórmula (XX) forman un aspecto adicional de la divulgación.

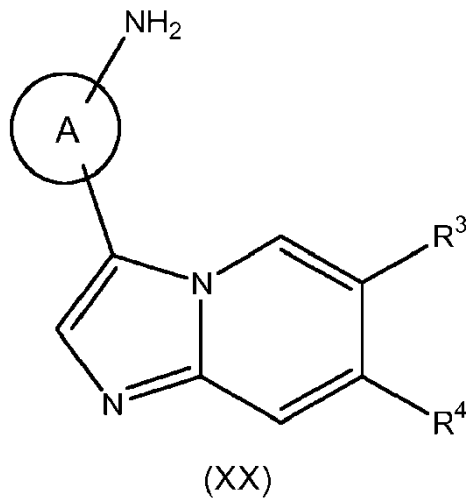
50 Se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, cuyo proceso comprende:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula (XX):



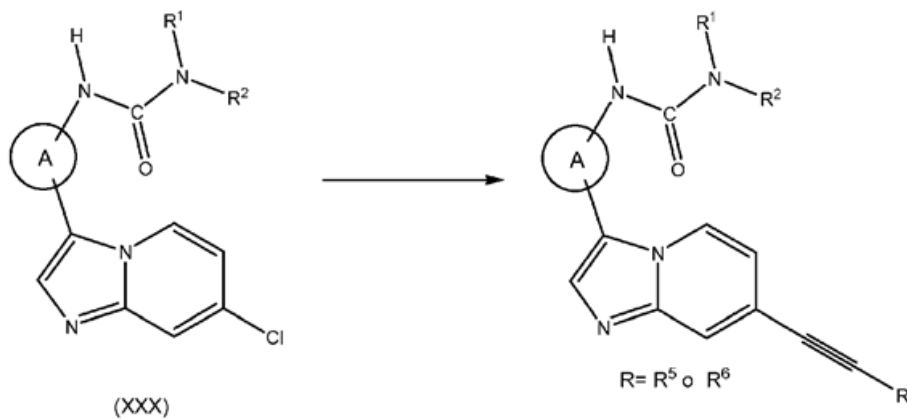
o una forma protegida de los mismos, en la que A, R³ y R⁴ son como se definen aquí anteriormente, con un isocianato apropiadamente sustituido o una amina apropiadamente sustituida en presencia de carbonil diimidazol (CDI) y, posteriormente, eliminando cualquier grupo protector presente; o

- 5 (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (XX):



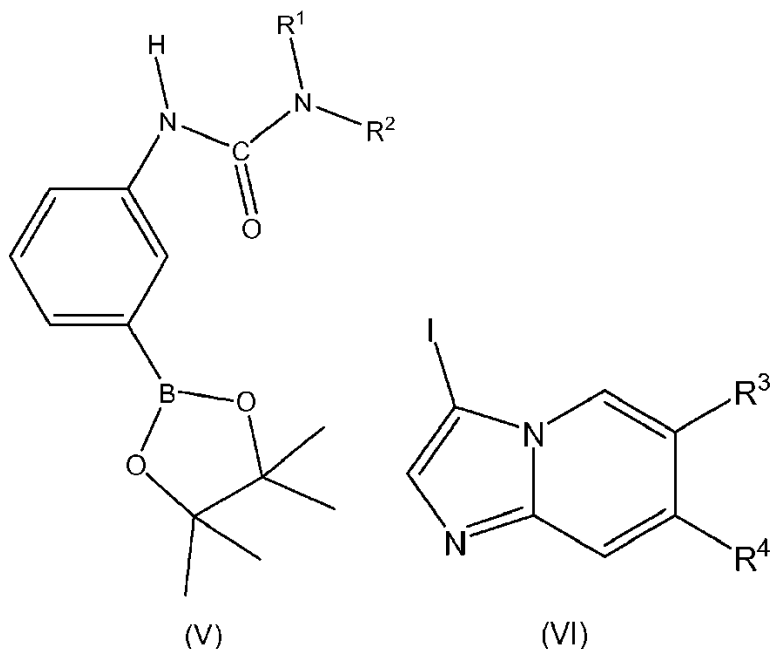
o una forma protegida de los mismos, en la que A, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en este documento, con cloroformiato de p-nitrofenilo y una amina apropiadamente sustituida y, posteriormente, eliminar cualquier grupo protector presente; o

- 10 (iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXX):



en donde A, R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen aquí anteriormente; o una forma protegida de los mismos, con un compuesto alquino apropiadamente sustituido y eliminando posteriormente cualquier grupo protector presente; o

(iv) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) y (VI):



5 en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

y opcionalmente a partir de entonces convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

En una realización, R¹ representa hidrógeno y R² representa etilo o CH₂CF₃. En una realización alternativa, R¹ representa hidrógeno y R₂ representa ciclopropilo. En una realización alternativa, R¹ y R² representan ambos hidrógeno.

10 De acuerdo con un aspecto adicional, la especificación proporciona un intermedio nuevo como se describe en el presente documento.

Se divulga donde se selecciona el nuevo intermedio entre:

N-[5-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-tiazol-2-il]-acetamida

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

15 asociados de acoplamiento haloaromáticos por ejemplo, X1-X35, X1-X14, y

asociados de acoplamiento de ácido/éster borónico, por ejemplo, Y1

Sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los demás subgrupos, preferencias y ejemplos de los mismos, como se define en el presente documento. En una realización, las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, N-óxidos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se describe a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos o formas protegidas de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos.

A menos que se especifique lo contrario, se describe cuando una referencia a un compuesto particular también incluye isómeros, ésteres y profármacos de los mismos.

- Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en
- 5 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se utilizan medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.
- 10 Las sales de adición ácida se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)alcanfor, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-
- 15 hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, hidródico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxí-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-
- 20 piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluensulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), ácidos undecilénicos y valéricos, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.
- Un grupo particular de sales consiste en sales formadas por ácidos acético, clorhídrico, hidródico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluensulfónico,
- 25 metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónicos, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico.
- Otro grupo de sales de adición ácida incluye sales formadas de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartáricos.
- 30 Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.
- Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como
- 35 Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).
- Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los que se derivan de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un
- 40 ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.
- Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).
- 45 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Sales", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que luego pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en este documento a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

5 Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Intersciencia, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden obtener mediante el procedimiento de L.W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en donde el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano. Ejemplos particulares de N-óxidos incluyen morfolina N-óxidos y piridina N-óxidos.

10 La fórmula (I) también abarca cualquier forma polimórfica de los compuestos, y solvatos tales como hidratos.

El compuesto de la invención y sus sales y tautómeros pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

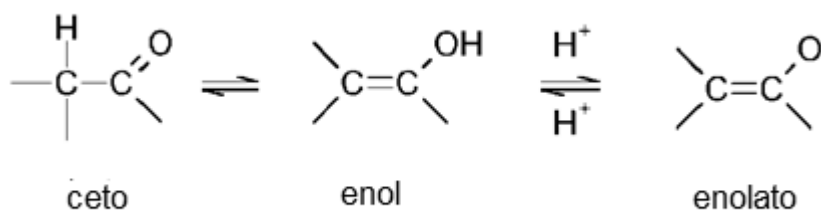
20 Los solvatos son bien conocidos en química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manejo de la sustancia y, a menudo, se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la técnica puede determinar mediante técnicas estándar y de uso prolongado si se ha formado un hidrato u otro solvato por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de cristal único o difracción de rayos X de polvo) y RMN en estado sólido (SS- RMN, también conocida como magia de ángulo de giro RMN o MASR RMN). Tales técnicas son una parte tan importante del kit de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS.

30 Alternativamente, la persona experta puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente requerido para el solvato particular. A partir de entonces, los métodos estándar descritos anteriormente, pueden usarse para establecer si se han formado solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o pueden ser amorfas y, como tales, pretenden incluirse en el alcance de la invención.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una serie de formas isoméricas geométricas diferentes, y las formas tautoméricas y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una está descrita o mostrada específicamente, todas las demás están sin embargo incluidas en la fórmula (I).

40 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, y nitro/aci-nitro.



Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas isómeras ópticas de los

mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera lo contrario.

5 Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold and Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415.

10 Los isómeros ópticos pueden separarse mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales como el ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

15 Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos el 55% (por ejemplo, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o el 95%) del compuesto de fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

20 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más enlaces dobles, y pueden existir en forma de dos isómeros geométricos, las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen ambas formas estereoisoméricas de los mismos (es decir, isomería cis-trans o isomerismo (E) y (Z)), ya sea como isómeros individuales, o mezclas de dos isómeros, a menos que el contexto requiera lo contrario.

25 El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un doble enlace carbono-nitrógeno, a un anillo de cicloalquilo, o a un sistema bicíclico con puente. Los átomos sustituyentes (distintos del hidrógeno) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno pueden estar en una configuración E o Z. Si una configuración molecular se designa como E o Z está determinada por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog (a los números atómicos más altos se les otorga mayor prioridad). Para cada uno de los dos átomos en el doble enlace, es necesario determinar cuál de los dos sustituyentes es de mayor prioridad. En la configuración "E", los dos sustituyentes de mayor prioridad están en lados opuestos en relación con el doble enlace. En la configuración "Z", los dos sustituyentes de mayor prioridad están en el mismo lado en relación con el doble enlace.

30 Los descriptores isoméricos ("R", "S", "E" y "Z") indican configuraciones atómicas y están destinados a ser utilizados como se define en la literatura. Cuando un compuesto se dibuja o se indica como un isómero específico, el isómero alternativo y las mezclas de los isómeros también están dentro del alcance de la solicitud.

40 Los procesos sintéticos pueden dar como resultado una mezcla de isómeros geométricos y luego los isómeros quiralmente estables se pueden separar mediante varias técnicas que incluyen cromatografía y técnicas bien conocidas por los expertos en el arte. Alternativamente, se pueden usar diversos procesos sintéticos para influir en la producción del isómero geométrico E o Z.

45 En los casos en donde los compuestos de la invención existen como los isómeros E y Z, la invención incluye isómeros individuales, así como mezclas de los mismos. Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas estereoisoméricas, un estereoisómero en un par puede exhibir ventajas sobre el otro, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo uno de un par de estereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más enlaces dobles, en donde al menos el 55% (por ejemplo, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de fórmula (I) está presente como un isómero único (por ejemplo, isómero (E) o (Z)). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un único estereoisómero.

50 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al

hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

5 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

También se divulgan ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que llevan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo.

10 Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} (un grupo heterocíclico como se definió anteriormente pero que tiene de 3 a 20 miembros de anillo), o un grupo arilo C_{5-20} (un grupo arilo como se define anteriormente pero que tiene de 5 a 20 miembros de anillo), preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

20 La fórmula (I) también abarca cualquier forma polimórfica de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos, y se describen profármacos de los compuestos. Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I).

25 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ en la que R es:

alquilo C_{1-7} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y

30 aciloxi-alquilo C_{1-7} (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloximetoximetilo; acetoximetilo;

1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etil;

isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexilcarboniloximetilo; 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;

35 (4-tetrahidropiranil) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, luego de una reacción química, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en terapia con profármaco de enzima dirigida a antígeno (ADEPT)), terapia con profármaco de enzima dirigida a genes (GDEPT) y la terapia con profármaco de enzima dirigida a ligando (LIDEPT) etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

40 Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

Se divulga que se proporciona un compuesto como se define en el presente documento o una sal, tautómero, N-óxido o solvato del mismo.

45 En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento o una sal o solvato del mismo.

Las referencias a compuestos de fórmula (I) y (Ia) y subgrupos de los mismos como se definen en el presente documento incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Proteínas tirosina quinasas (PTK)

5 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas y, por lo tanto, los compuestos serán útiles en el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos o afecciones mediados por esa tirosina quinasas en particular FGFR.

FGFR

10 La familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) de los receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una amplia gama de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, curación de heridas, diferenciación celular y angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como el maligno, así como la proliferación, se ven afectados por los cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos y paracrinos. La señalización autocrina del FGF puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroides a un estado independiente de hormonas (Powers, et al. (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165-197).

15 Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, varios oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores del factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en el cáncer de páncreas humano (Ozawa, et al. (2001), *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 21, 27-44).

20 Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros distintos de la familia de FGF. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de la proteína transmembrana de alta afinidad tirosina quinasa (FGFR) numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4). Tras la unión del ligando, los receptores dimerizan y auto- o transfosforilan residuos de tirosina citoplasmáticos específicos para transmitir una señal intracelular que finalmente regula los
25 efectores del factor de transcripción nuclear.

La interrupción de la ruta del FGFR1 debería afectar la proliferación de células tumorales, ya que esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores además de células endoteliales en proliferación. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada a tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

30 El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, que conducen a complejas alteraciones funcionales, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la
35 formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por una osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Lemonnier, et al. (2001), *J. Bone Miner Res.*, 16, 832-845). Además, la detección de mutaciones en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que varias mutaciones recurrentes de FGFR2 explican las formas graves del síndrome de Pfeiffer (Lajeunie et al, *European Journal of Human Genetics* (2006) 14, 289-298). Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

40 Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluidos los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson y Pfeiffer, están asociados con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos del síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Meyers, et al. (1996) *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 491-498; Plomp, et al. (1998) *Am. J. Med. Genet.*, 75, 245-251), y recientemente se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. A saber, dos formas de empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse y ser activadas por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de
50 especificidad del ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos graves de estos síndromes de enfermedad se deben a la activación dependiente de ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Yu, et al. (2000), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 14536-14541).

Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor de FGFR3, tales como las translocaciones cromosómicas o las mutaciones puntuales, dan como resultado receptores de FGFR3 expresados ectópicamente o

desregulados, constitutivamente activos. Dichas anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinoma vesical, hepatocelular, de células escamosas orales y carcinomas cervicales (Powers, C.J. (2000), et al., *Endocr. Rel. Cancer*, 7, 165; Qiu, W. et al. (2005), *World Journal Gastroenterol*, 11(34)). Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, vejiga y carcinomas cervicales. El FGFR3 también se sobreexpresa en el cáncer de vejiga, en particular el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 se activa frecuentemente por mutación en el carcinoma urotelial (UC) (*Journal of Pathology* (2007), 213(1), 91-98). El aumento de la expresión se asoció con la mutación (el 85% de los tumores mutantes mostraron una expresión de alto nivel), pero también el 42% de los tumores sin mutación detectable mostró una sobreexpresión, incluidos muchos tumores invasivos de músculo.

5
10
15
Como tales, los compuestos que inhiben la FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como los cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de la tirosina quinasas receptoras o la regulación positiva de las tirosina quinasas receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas aquí también pueden encontrar que el tratamiento con inhibidores de la RTK es particularmente beneficioso.

20
25
La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en carcinomas de próstata como de tiroides (Ezzat, S., et al. (2002) *The Journal of Clinical Investigation*, 109, 1; Wang et al. (2004) *Clinical Cancer Research*, 10). Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón, mama, colon y próstata (Wang et al. (2004) *Clinical Cancer Research*, 10). Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluido el dominio quinasa) se presenta en el 40% de los tumores hipofisarios, pero no en el tejido normal. Se ha observado sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón (Desnoyers et al. (2008) *Oncogene*, 27; Ho et al. (2009) *Journal of Hepatology*, 50). Estos estudios describieron la focalización de la actividad de la quinasa FGFR4 o su ligando FGF 19 con un antagonista de anticuerpo inhibido de la proliferación e inducida apoptosis en modelos de líneas celulares. Ho et al., demostraron que un tercio de los pacientes con un polimorfismo común en el gen FGFR4 expresaban niveles altos de ARNm y estos tumores estaban asociados con niveles secretados altos del marcador de carcinoma hepatocelular alfa-fetoproteína.

30
35
Un estudio reciente ha demostrado una relación entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en los carcinomas lobulares clásicos (CLC). Las CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2, mientras que retienen la expresión del receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en el 50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o una pequeña molécula inhibidora del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización (Reis-Filho et al. (2006) *Clin Cancer Res.* 12 (22): 6652-6662.

El rhabdomioma (RMS), el sarcoma pediátrico de tejidos blandos más común, probablemente se debe a una proliferación y diferenciación anormales durante la miogénesis esquelética. FGFR1 se sobreexpresa en tumores de rhabdomioma primarios y se asocia con hipometilación de una isla 5' CpG y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4 (*Genes, Chromosomes & Cancer* (2007), 46(11), 1028-1038).

40
45
Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de una deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden completamente, pero se piensa que son el resultado de las acciones de varias citoquinas (incluido el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta. TGFβ) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluido el colágeno y la fibronectina), lo que resulta en la alteración de la estructura y función del tejido y la patología posterior.

50
Varios estudios preclínicos han demostrado la sobreexpresión de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar (Inoue, et al. (1997 y 2002); Barrios, et al. (1997)). Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico (revisado por Atamas & White, 2003) y un trabajo publicado adicional sugiere que la elevación de FGF y el consiguiente aumento de la proliferación de fibroblastos puede ser en respuesta a un aumento de TGFβ1 (Khalil, et al., 2005). La posible relevancia terapéutica de esta vía en condiciones fibróticas se sugiere por el efecto clínico informado de la pirfenidona (Arata, et al., 2005) en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

55
La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis criptogénica de fibrosis) es una afección progresiva que implica cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones se reemplazan por tejido fibrótico,

que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno a la corriente sanguínea. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito que resulta en una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente grave con aproximadamente 50% de mortalidad después de 5 años.

5 Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo están acompañadas por una angiogénesis profunda, que puede contribuir o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. (Folkman (1997), 79, 1-81; Folkman (1995), *Nature Medicine*, 1, 27-31; Folkman and Shing (1992) *J. Biol. Chem.*, 267, 10931).

- 10 La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reemplazo, o neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico mediante el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no ocurre, en general, en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo las excepciones sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash and Scott (1992), *Ann. Rhum. Dis.*, 51, 919). En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), los nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera (Brooks, et al. (1994) *Cell*, 79, 1157). El proceso de aterosclerosis se ha relacionado con la angiogénesis (Kahlon, et al. (1992) *Can. J. Cardiol.*, 8, 60). Se ha encontrado que el crecimiento del tumor y la metástasis son dependientes de la angiogénesis (Folkman (1992), *Cancer Biol*, 3, 65; Denekamp, (1993) *Br. J. Rad.*, 66, 181; Fidler and Ellis (1994), *Cell*, 79, 185).

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades importantes se ha acompañado de investigaciones para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a objetivos discretos en la cascada de angiogénesis, como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis ocurre en muchas etapas y se están realizando intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Existen publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que funcionan por diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis (O'Reilly, et al. (1994) *Cell*, 79, 315; Ingber, et al. (1990) *Nature*, 348, 555), enfermedades oculares (Friedlander, et al. (1995) *Science*, 270, 1500), artritis (Peacock, et al. (1992), *J. Exp. Med.*, 175, 1135; Peacock et al. (1995), *Cell. Immun.*, 160, 178) y hemangioma (Taraboletti, et al. (1995) *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 293). Las tirosina quinasa receptoras (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana consisten de manera característica en un dominio de unión a ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad tirosina quinasa asociada al receptor que conduce a la fosforilación de los residuos de tirosina tanto en el receptor como en otras proteínas intracelulares, lo que conduce a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias RTK distintas, definidas por la homología de secuencia de aminoácidos.

40 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales in vitro y estimula las respuestas angiogénicas in vivo. VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada (Pinedo, H.M., et al. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 1-2). VEGFR (s) son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas involucradas en la función celular, regulando así el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación. (Wilks, A.F. (1990), *Progress in Growth Factor Research*, 2, 97-111; Courtneidge, S.A. (1993) *Dev. Suppl.*, 57-64; Cooper, J.A. (1994), *Semin. Cell Biol.*, 5(6), 377-387; Paulson, R.F. (1995), *Semin. Immunol.*, 7(4), 267-277; Chan, A.C. (1996), *Curr. Opin. Immunol.*, 8(3), 394-401).

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T. (1995), et al., *J. Cell Biol.*, 129, 895-898).

50 De particular interés es VEGFR-2, que es un receptor transmembrana PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede estar regulada positivamente en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, en donde la expresión de VEGF está regulada al alza tanto en el tumor como en los tejidos del huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 al unirse con su sitio de unión extracelular de VEGF. Esto conduce a la dimerización del receptor de

VEGFR y la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para las proteínas de señalización aguas abajo de VEGFR-2, lo que finalmente conduce al inicio de la angiogénesis (McMahon, G. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 3-10).

- 5 La inhibición en el sitio de unión al dominio quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de los residuos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de la formación de nuevos vasos sanguíneos mediada por varias citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su potencial papel fisiopatológico en tumores sólidos ha sido ampliamente estudiado durante más de 3 décadas, el aumento de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un aumento del nivel de angiogénesis ha sido documentado por varios métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado completamente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad. También se demostró que los marcadores biológicos de la angiogénesis tienen relevancia pronóstica en la CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia, como la CLL.

Para que una masa tumoral supere un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que atacar una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Las observaciones del crecimiento del tumor han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos se identificaron y llevaron al concepto de "interruptor angiogénico", un proceso en el cual la interrupción de la proporción normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece estar gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de los oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre ellos se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la angiogenina. Proteínas como la trombospodina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe marcadamente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, surgió una resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores vuelven a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente de VEGF y asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y el recrecimiento de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo del FGF perjudica la progresión frente a la inhibición de VEGF. La inhibición de VEGFR2, pero no de VEGFR1, alteró el cambio angiogénico, la angiogénesis persistente y el crecimiento inicial del tumor. En los tumores en etapa tardía, surgió una resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores vuelven a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente de VEGF y asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y el recrecimiento de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo del FGF perjudica la progresión frente a la inhibición de VEGF.

Se ha informado previamente que un adenovirus que atrapa el FGF se une y bloquea varios ligandos de la familia del FGF, incluidos el FGF1, el FGF3, el FGF7 y el FGF10, inhibiendo así efectivamente la angiogénesis in vitro e in vivo. De hecho, la adición del tratamiento con FGF-trap en la fase de rebrote en un modelo de ratón produjo una disminución significativa en el crecimiento del tumor en comparación con el anti-VEGFR2 solo. Esta disminución en la carga tumoral estuvo acompañada por una disminución en la angiogénesis que se observó como una disminución de la densidad de los vasos intratumorales.

Batchelor et al. (Batchelor et al., 2007, *Cancer Cell*, 11(1), 83-95) proporcionan evidencia de la normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de tirosina quinasa receptor de pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La razón para usar AZD2171 se basó parcialmente en los resultados que muestran una disminución en la perfusión y la densidad de los vasos en un modelo de cáncer de mama in vivo (Miller et al., 2006, *Clin. Cancer Res.* 12, 281-288). Además, utilizando un modelo de glioma ortotópico, se había identificado previamente que la ventana de tiempo óptima para administrar el anticuerpo anti-VEGFR2 para lograr un efecto sinérgico con la radiación. Durante la ventana de normalización, se mejoró la oxigenación, el aumento de la cobertura

de pericitos y la regulación positiva de la angiopoyetina-1, lo que llevó a una disminución de la presión intersticial y la permeabilidad dentro del tumor (Winkler et al., 2004, Cancer Cell 6, 553-563). La ventana de normalización se puede cuantificar usando imágenes de resonancia magnética (MRI) usando eco de gradiente de MRI, eco de rotación y realce de contraste para medir el volumen de sangre, el tamaño relativo del vaso y la permeabilidad vascular.

5 Los autores mostraron que la progresión en el tratamiento con AZD2171 se asoció con un aumento en las CEC, SDF1 y FGF2, mientras que la progresión después de las interrupciones del fármaco se correlacionó con aumentos en las células progenitoras circulantes (CPC) y los niveles de FGF2 en plasma. El aumento en los niveles plasmáticos de SDF1 y FGF2 correlacionado con las mediciones de MRI, demostró un aumento en la densidad y el tamaño de los vasos relativos. Por lo tanto, la determinación de la IRM de la normalización de los vasos en combinación con biomarcadores circulantes proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular descontrolada. El crecimiento celular se controla mediante un delicado equilibrio entre los factores que estimulan el crecimiento y los factores inhibidores del crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores dan como resultado el crecimiento de células diferenciadas de una manera controlada y regulada que mantiene la integridad normal y el funcionamiento del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el equilibrio natural se altera (a través de una variedad de mecanismos) y se produce un crecimiento celular aberrante y no regulado. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento peptídicos que señalizan a través de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares, incluido el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. La expresión de PDGF se ha demostrado en varios tumores sólidos diferentes, incluidos los glioblastomas y los carcinomas de próstata. El mesilato de imatinib inhibidor de la tirosina quinasa, que tiene el nombre químico 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-ilpiridinilo]amino]-fenil] benzamida metanosulfonato, bloquea la actividad de la oncoproteína Bcr-Abl y el receptor de tirosina quinasa de la superficie celular c-Kit, y como tal está aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal. El mesilato de imatinib también es un potente inhibidor de la quinasa PDGFR y actualmente se está evaluando para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica y el glioblastoma multiforme, basándose en la evidencia de estas enfermedades de mutaciones activadoras en el PDGFR. Además, el sorafenib (BAY 43-9006), que tiene el nombre químico 4-(4-(3-(4-cloro-3 (trifluorometil)fenil)ureido)fenoxi)-N2-metilpiridin-2-carboxamida, se dirige tanto a la vía de señalización de Raf para inhibir la proliferación celular y las cascadas de señalización VEGFR/PDGFR para inhibir la angiogénesis tumoral. El sorafenib está siendo investigado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de hígado y riñón.

Hay condiciones que dependen de la activación de PDGFR tales como el síndrome hipereosinofílico. La activación de PDGFR también se asocia con otras neoplasias malignas, que incluyen la leucemia mielomonocítica crónica (LMCM). En otro trastorno, el dermatofibrosarcoma protuberans, un tumor infiltrante de la piel, una translocación recíproca que involucra el gen que codifica el ligando PDGF-B da como resultado la secreción constitutiva del ligando quimérico y la activación del receptor. El imatinib tiene un inhibidor conocido de la PDGFR que tiene actividad contra estas tres enfermedades.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de la FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciada proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad está impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibitoria reducida en las quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un perfil de efectos secundarios o toxicidad diferenciados y, como tal, permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta se asocian con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo a menudo limita la dosis, puede estar contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere manejo clínico.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y/o receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) actividad inhibitoria o moduladora, y que será útil para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones descritas en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención, la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad como el cáncer incluyen, dentro de su alcance, el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación", tal como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que producen un aumento o una disminución en la actividad de la proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación puede ser descrita como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, incluido, por ejemplo, el nivel de expresión génica (incluido, por ejemplo, la transcripción, la traducción y/o la modificación postraducción), al nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente en los niveles de actividad de la quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o una expresión excesiva o insuficiente de una quinasa, incluida la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o un aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como hiper (o hipo)actividad y (des)activación de la proteína quinasa(s) (incluida la (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulación" y "modular" deben interpretarse en consecuencia.

Como se usa en el presente documento, el término "mediado", como se usa, por ejemplo, en combinación con una quinasa como se describe en el presente documento (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene la intención de operar de manera limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término sean aquellos en donde la quinasa desempeña un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de la quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por la quinasa incluyen donde tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está solo parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier medicamento o tratamiento contra el cáncer en particular.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular FGFRs seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3.

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3, y también FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC_{50} inferiores a 0.1 μ M.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra las quinasas PDGFR. En particular, los compuestos son inhibidores de PDGFR y, por ejemplo, inhiben PDGFR A y/o PDGFR B.

Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad por el FGFR 1, 2 y/o 3 quinasa, y/o FGFR4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos exhiben selectividad para VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} frente a FGFR1, 2 y/o 3 y/o FGFR4 que están entre una décima y una centésima parte de la IC_{50} contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen al menos 10 veces mayor actividad contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos 100 veces mayor actividad contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar utilizando los métodos descritos en este documento.

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de las quinasas FGFR, VEGFR y/o PDGFR, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de las neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como los cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o la regulación positiva de VEGFR y los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas

aquí también pueden encontrar que el tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda en donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Además, los tumores particulares con mutantes activadores o la sobreexpresión o la sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR, tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4, pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discuten en este documento con tales tumores particulares también pueden encontrar que el tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Puede preferirse que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de una de la tirosina quinasas receptoras, tal como se describe en el presente documento. El diagnóstico de los tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, como RTPCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, entre otros, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cervix, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfocítico, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielocítico, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de la tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de la tiroides; o el sarcoma de Kaposi.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con medicamentos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple resistente al tratamiento. De manera similar, las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen la leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y la leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielocítica crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se conoce como leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sea premaligna o estable, tal como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD" s) son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionados con, y pueden evolucionar hacia, el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

Otras enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales. El término linfoma de células B incluye el linfoma difuso de células B grandes.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal. El cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los intestinos y el ano.

Otro ejemplo de un tumor de origen mesenquimatoso es el sarcoma de Ewing.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

Subconjuntos particulares de cánceres incluyen carcinoma de mieloma múltiple, vejiga, cervix, próstata y tiroides, cáncer de pulmón, mama y colon.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma de células escamosas orales y carcinomas cervicales.

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR1, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en particular carcinomas lobulares clásicos (CLC).

5 Como los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria.

En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR, son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma oral de células escamosas.

10 Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

En particular, los compuestos de la invención están en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con t(4; 14) translocación o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (hormonas carcinomas de postración refractaria), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

15 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento del mieloma múltiple y de vejiga.

20 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento del mieloma múltiple positivo por translocación t(4; 14). Como los compuestos tienen actividad contra el FGFR2, serán útiles en el tratamiento de los cánceres endometriales, ováricos, gástricos y colorrectales. FGFR2 también está sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles para tratar el cáncer de ovario, como el cáncer de ovario epitelial.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastin).

25 En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Los inhibidores de VEGFR2 y los anticuerpos se usan en el tratamiento de carcinomas de células tiroideas y renales, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de células renales y tiroides resistentes a VEGFR2.

30 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno cualquiera o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

Si un cáncer en particular es o no sensible a la inhibición de la señalización de FGFR, VEGFR o PDGFR se puede determinar por medio de un ensayo de crecimiento celular como se establece a continuación o por un método como se establece en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

35 Se prevé además que los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, VEGFR o PDGFR, serán particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, VEGFR o PDGFR, por ejemplo, los cánceres mencionados en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

40 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR se pueden usar en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induzca la apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular y tratar dos de las características del desarrollo del cáncer. A continuación se exponen ejemplos de tales combinaciones.

45 También se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, traumatismo craneal, apoplejía, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la enfermedad de las neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados y condiciones de enfermedad en donde se prevé que los compuestos de la invención serán útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y curación de heridas.

50 También se sabe que FGFR, VEGFR y PDGFR desempeñan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y, por lo tanto, los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento

de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eccema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesiones isquémicas asociadas con infartos de miocardio, lesiones por apoplejía y reperfusión, arritmias, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y, por lo tanto, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo del esqueleto humano, incluida la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson y síndrome de Pfeiffer.

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Las enfermedades esqueléticas particulares son la acondroplasia o el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Se contempla además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención en patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Las condiciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen enfermedades que presentan una deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo, en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de la cicatrización de heridas. En particular, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores también ha sugerido un papel para los compuestos de la invención en la prevención y la interrupción del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como retinopatía prematuridad (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

Dado que los compuestos de la invención inhiben el PDGFR, también pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de tumores y leucemias que incluyen glioblastomas tales como glioblastoma multiforme, carcinomas de próstata, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, leucemia mieloide crónica, La leucemia mielomonocítica crónica (CMML), así como el síndrome hipereosinofílico, un trastorno hematológico proliferativo raro y dermatofibrosarcoma protuberans, un tumor infiltrativo de la piel.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado se puede definir en términos del valor IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} inferior a 1 μ M, más preferiblemente inferior a 0.1 μ M.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR, y que se prevé que serán útiles para prevenir o tratar estados de enfermedad o estados mediados por quinasas FGFR.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en terapia. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR, el compuesto que tiene la fórmula (I) como se define en el presente documento.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección como se describe en el presente documento.

5 En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

Por consiguiente, la presente especificación proporciona, entre otros:

un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una quinasa FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

10 En una realización, se proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección patológica como se describe en el presente documento, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

En una realización adicional, se proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

15 Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

Un método para inhibir una quinasa FGFR, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de la quinasa de fórmula (I) como se define en el presente documento.

20 Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR utilizando un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como modulador de un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR.

25 Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como modulador (por ejemplo, inhibidor) de FGFR.

El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.

30 El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa FGFR.

El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

35 El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa FGFR3.

40 El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como parte de una subpoblación que posee una aberración genética de FGFR3 quinasa.

45 Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento.

Un método para la profilaxis o tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o del que se sospecha que padece cáncer; comprendiendo el método (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee aberraciones genéticas del gen FGFR3; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, posteriormente administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR3.

Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizada por la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) en donde la prueba de diagnóstico es indicativa de una sobreexpresión de la quinasa FGFR, a continuación, administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento que tiene actividad inhibidora de la quinasa FGFR.

Quinasas mutadas

Pueden surgir mutaciones de quinasa resistentes a los fármacos en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de la quinasa. Estas ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Dichas mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para apoyar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa diana sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no se verá afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor eficaz de la enzima (Carter et al (2005), PNAS, 102(31), 11011-110116).

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan los síndromes de craneosinosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones de activación en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes analizadas y la sobreexpresión de FGFR se ha correlacionado con un pronóstico desfavorable en este grupo de pacientes (Jang et al. (2001) Cancer Research 61 3541-3543).

Hay mutaciones que se han observado en PDGFR en pacientes tratados con imatinib, en particular la mutación T674I. La importancia clínica de estas mutaciones puede crecer considerablemente, ya que hasta la fecha parece representar el mecanismo principal de resistencia a los inhibidores de src/Abl en pacientes.

Además, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que se han observado en FGFR que dan lugar a estados biológicos de ganancia de función, o estados biológicos sobreexpresados o constitutivamente activos.

Los compuestos de la invención, por lo tanto, encontrarían una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR o PDGFR, incluyendo PDGFR-beta y PDGFR-alfa en particular la mutación T674I de PDGFR. El diagnóstico de los tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión de ATP de FGFR darían como resultado resistencia a los inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a las mutaciones reportadas previamente encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha demostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de la tirosina quinasa en comparación con la del tipo salvaje.

Ventajas de las composiciones de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una serie de ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) tienen ADMET y propiedades fisicoquímicas ventajosas sobre los compuestos de la técnica anterior. En particular, muchos de los compuestos de fórmula (I) exhiben una unión reducida a HERG, un mejor perfil de P450, una mejor estabilidad metabólica (por ejemplo, según se determina con microsomas de hígado de ratón) y/o una mejor solubilidad. Los compuestos de la invención también tienen propiedades biológicas y farmacocinéticas ventajosas tales como potencia celular mejorada, selectividad incrementada in vitro o en células sobre quinasas relacionadas, muestran biodisponibilidad oral (exposición oral o AUC), y/o aclaramiento beneficioso (por ejemplo, bajo aclaramiento). Los compuestos de fórmula (I) son potencialmente menos tóxicos que los compuestos de la técnica anterior. Muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una toxicidad reducida y, por lo tanto, una ventana terapéutica mayor.

Potencialmente, las composiciones de la invención tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para la exposición oral.

5 La composición como se define en el presente documento debe mostrar una biodisponibilidad oral mejorada en relación con los compuestos de la técnica anterior. La biodisponibilidad oral se puede definir como la relación (F) de la exposición al plasma de un compuesto cuando se administra por vía oral a la exposición al plasma del compuesto cuando se administra por la vía intravenosa (i.v.), expresada como un porcentaje.

Las composiciones que tienen una biodisponibilidad oral (valor F) superior al 30%, más preferiblemente superior al 40%, son particularmente ventajosas porque pueden administrarse por vía oral en lugar de, o también, por administración parenteral.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) son más potentes y más selectivos en sus actividades contra diferentes quinasas, y demuestran una mayor selectividad y potencia frente a las quinasas FGFR (por ejemplo, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4). Los compuestos de fórmula (I) son particularmente potentes para inhibir el FGFR in vitro y en células. La IC₅₀ para el compuesto de fórmula (I) contra las enzimas FGFR aisladas en un ensayo radiométrico in vitro y en células puede determinarse usando los ensayos descritos en el presente documento. Los compuestos
15 demuestran una actividad celular mejorada en ensayos de proliferación y clonogénicos y/o potencia en ensayos mecánicos basados en células, por ejemplo, uno que mide la fosforilación de ERK1/2 inducida por FGF, un sustrato posterior de FGFR. Esto indica una actividad anticancerígena mejorada contra una amplia gama de líneas celulares de tumores sólidos y leucémicas (por ejemplo, mieloma múltiple).

20 Además, los compuestos muestran selectividad frente a las quinasas estrechamente relacionadas VEGFR2 y/o PDGFR. Por lo tanto, los compuestos tienen actividad disminuida contra VEGFR2 y/o PDGFR. En particular, los compuestos muestran una diferencia aproximada >10 veces en la potencia frente a VEGFR2.

Muchos de los compuestos de fórmula (I) son ventajosos sobre los compuestos de la técnica anterior porque tienen diferentes susceptibilidades a las enzimas P450. Por ejemplo, los compuestos preferidos de fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ superiores a 10 µM contra cada una de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 del citocromo P450.

25 Además, muchos compuestos de la invención también son ventajosos sobre los compuestos de la técnica anterior porque exhiben mejoras con respecto al metabolismo del fármaco y las propiedades farmacocinéticas. En particular, muchos de los compuestos de la invención han reducido la unión a proteínas plasmáticas y/o mejor estabilidad metabólica en microsomas de hígado de ratón. Además, muchos de los compuestos de la invención tienen una solubilidad mejorada en solución acuosa y mejores propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, un logD inferior. Estas
30 características podrían conferir la ventaja de tener más medicamentos libres disponibles en la circulación sistémica para alcanzar el sitio de acción apropiado para ejercer su efecto terapéutico. El aumento de la fracción libre para ejercer una acción farmacológica en los tumores conduce potencialmente a una eficacia mejorada que, por lo tanto, permite administrar dosis reducidas. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) deberían exhibir requisitos de dosificación reducidos y deberían formularse y administrarse más fácilmente.

35 hERG

A fines de la década de 1990, una serie de medicamentos, aprobados por la FDA de los Estados Unidos, tuvieron que retirarse de la venta en los Estados Unidos cuando se descubrió que estaban implicados en muertes causadas por un mal funcionamiento del corazón. Posteriormente se descubrió que un efecto secundario de estos fármacos era el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales de hERG en las células del corazón. El canal hERG es
40 uno de una familia de canales iónicos de potasio cuyo primer miembro se identificó a fines de la década de 1980 en una mutante de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (véase an, L.Y. and Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277): 672). Las propiedades biofísicas del canal de iones de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E. and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: hERG encodes the I_{kr} potassium channel I_{kr}. *Cell*, 81: 299-307, y Trudeau, M.C.,
45 Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995). hERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269: 92-95.

La eliminación de la actividad de bloqueo de hERG sigue siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier medicamento nuevo. Se ha encontrado que muchos compuestos de la fórmula (I) tienen baja actividad hERG y una buena separación entre la actividad inhibidora de FGFR y la actividad hERG.

50 Un método para medir la actividad de hERG es el método de electrofisiología de pinzamiento de parche. Los métodos alternativos para medir la actividad hERG funcional incluyen los ensayos de unión de hERG, que pueden usar membranas disponibles comercialmente aisladas de células que expresan de manera estable el canal hERG o líneas celulares disponibles comercialmente que expresan el canal hERG.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) tienen una baja actividad de bloqueo del canal iónico hERG. Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tienen valores medios de IC_{50} frente a hERG que son mayores que 30 veces, o mayores que 40 veces, o mayores que 50 veces los valores de IC_{50} de los compuestos en ensayos de proliferación celular. Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tienen valores medios de IC_{50} frente a hERG que son mayores que 5 μM , más particularmente mayores que 10 μM , y más preferiblemente mayores que 15 μM . Algunos compuestos de la invención tienen valores medios de IC_{50} frente a hERG que son mayores de 30 μM o muestran un % de inhibición representativa de dicha IC_{50} en concentraciones de 1, 3, 10 o 30 μM .

Formulaciones farmacéuticas

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprenda al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, reguladores, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definió anteriormente, y métodos para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, reguladores, adyuvantes farmacéuticamente aceptables, estabilizadores, u otros materiales, como se describe en el presente documento.

El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuado para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación razonable de riesgo/beneficio. Cada portador, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, Estados Unidos.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se definen en el presente documento en forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas a administración parenteral, pueden formularse para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para administración directa en un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de administración. El suministro puede ser por inyección en bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser por vía pasiva o mediante la utilización de una bomba de infusión adecuada.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, codisolventes, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de complejación de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes (R.G. Strickly (2004), Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2), p 201-230).

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas de bicapa lipídica externa y un núcleo acuoso interno y con un diámetro total de $<100 \mu m$. Dependiendo del nivel de hidrofobicidad, los liposomas pueden solubilizar los medicamentos moderadamente hidrófobos si el fármaco se encapsula o intercala dentro del liposoma. Los fármacos hidrófobos también pueden solubilizarse con liposomas si la molécula del fármaco se convierte en parte integral de la membrana de la bicapa lipídica, y en este caso, el fármaco hidrofóbico se disuelve en la porción lipídica de la bicapa lipídica.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado seco por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de fórmula (I), o subgrupos de los mismos. La liofilización se refiere al procedimiento de liofilización de una composición. Por lo tanto, el secado por congelación y la liofilización se usan aquí como sinónimos.

5 Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

15 Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenólico sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

20 En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo, por inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar como está o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, como solución salina al 0.9% o dextrosa al 5%), antes de la administración.

25 En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

30 Por lo tanto, las composiciones de comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar, tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o un derivado de la misma, tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes estándar como agentes de unión y granulación, como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables, como la carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes de amortiguación (por ejemplo, fosfatos o reguladores de citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

40 Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden formarse a partir de gelatina animal o sus equivalentes sintéticos o derivados de plantas.

45 Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento que controla la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero tipo Eudragit™) puede diseñarse para liberar el componente activo en una ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el recubrimiento puede seleccionarse para degradarse bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleon o el duodeno.

50 En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco puede presentarse en una matriz sólida que comprende un agente de control de liberación, por ejemplo, un agente retardador de liberación que puede adaptarse para liberar selectivamente el compuesto en condiciones de acidez variable o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el recubrimiento retardante de liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona sustancialmente de manera continua a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional,

el compuesto activo puede formularse en un sistema de administración que proporciona un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o liberación sostenida pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesar la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas o capsulas. También es posible que se incorporen en soportes de plástico que permiten que los ingredientes activos se difundan o liberen en cantidades medidas.

15 Los compuestos de la invención también pueden formularse como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas extremadamente finas y homogéneas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas dispersos molecularmente), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para su uso en tecnología farmacéutica (véase (Chiou and Riegelman (1971), J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300) y son útiles para aumentar tasas de disolución y aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

20 La presente invención también proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólidas incluyen tabletas, cápsulas y tabletas masticables. Los excipientes conocidos se pueden mezclar con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo. Una tableta puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo y un deslizante. La tableta masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de carga, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (como un edulcorante artificial) y sabores adecuados.

25 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para pacientes" que contienen un curso completo de tratamiento en un solo paquete, generalmente un blíster. Los paquetes para pacientes tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, en donde un farmacéutico divide el suministro de un producto farmacéutico de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete del paciente, que normalmente falta en las recetas de los pacientes. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

30 Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, pulverizaciones, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

35 Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden estar formados, por ejemplo, a partir de un material moldeable o céreo conformado que contiene el compuesto activo.

40 Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizaciones líquidas o en polvo, y pueden administrarse en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa.

45 Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosis unitaria y, como tal, típicamente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este rango, los subgrupos particulares de compuestos son de 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más generalmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos), o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

50 Para composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 100 miligramos a 1 gramo de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

- El experto en la materia tendrá la experiencia para seleccionar las cantidades adecuadas de ingredientes para usar en las formulaciones. Por ejemplo, las tabletas y las cápsulas suelen contener 0-20% de desintegrantes, 0-5% de lubricantes, 0-5% de auxiliares de flujo y/o 0-100% de relleno/o agentes de carga (según la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10% de ligantes de polímeros, 0-5% de antioxidantes, 0-5% de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta además contendrían 0-100% de polímeros (según la dosis). Las capas de película de la tableta o cápsula contienen típicamente 0-10% de polímeros, 0-3% de pigmentos y/o 0-2% de plastificantes.
- Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0-20% de reguladores, 0-50% de cosolventes y/o 0-100% de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se liofiliza). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-100% de aceites.
- 10 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas
- (i) Formulación de tabletas
- Se prepara una composición de tableta que contiene un compuesto de fórmula (I) mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y se comprime para formar una tableta de manera conocida.
- 15 (ii) Formulación de la cápsula
- Se prepara una formulación de cápsula mezclando 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 100 mg de lactosa y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opaca estándar.
- (iii) Formulación inyectable I
- 20 Una composición parenteral para administración por inyección se puede preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene propilenglicol al 10% para dar una concentración de compuesto activo de 1.5% en peso. La solución se esteriliza por filtración, se introduce en una ampolla y se sella.
- (iv) Formulación inyectable II
- 25 Se prepara una composición parenteral para inyección disolviendo en agua un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), filtrando la solución de forma estéril y rellenando viales o ampollas sellables de 1 ml.
- v) Formulación inyectable III
- Una formulación para suministro por inyección i.v. o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a 20 mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.
- vi) Formulación inyectable IV
- 30 Una formulación para el suministro por inyección i.v. o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un regulador (por ejemplo, acetato 0.2 M, pH 4.6) a 20 mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.
- (vii) Formulación de inyección subcutánea
- 35 Se prepara una composición para administración subcutánea mezclando un compuesto de fórmula (I) con aceite de maíz de calidad farmacéutica para dar una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se llena en un recipiente adecuado.
- viii) Formulación liofilizada
- 40 Las partes alícuotas del compuesto formulado de fórmula (I) se colocan en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de una etapa a (-45°C). La temperatura se eleva a -10°C para la fusión, luego se baja hasta la congelación a -45°C, seguido por un secado primario a +25°C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con pasos incrementados si la temperatura es de 50°C. La presión durante el secado primario y secundario se establece en 80 ml.
- Métodos de tratamiento
- 45 Se prevé que los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos, como se definen en el presente documento, serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad o afecciones mediadas por FGFR. Ejemplos de tales estados y condiciones de enfermedad se exponen anteriormente.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto que necesita tal administración, por ejemplo, un paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas.

5 Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de administrar un compuesto de fórmula (I) pueden superar las desventajas de cualquier efecto tóxico o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar conveniente administrar compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.

10 Los compuestos pueden administrarse durante un período prolongado para mantener efectos terapéuticos beneficiosos o pueden administrarse solo durante un período corto. Alternativamente, pueden administrarse de manera pulsátil o continua.

15 Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (I) puede estar en el rango de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más generalmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, de 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente de 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo de 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis mayores o menores cuando sea necesario. El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar diariamente o de forma repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días para ejemplo.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral en un intervalo de dosis, por ejemplo, de 1 a 1500 mg, de 2 a 800 mg, o de 5 a 500 mg, por ejemplo, 2 a 200 mg o 10 a 1000 mg, ejemplos particulares de dosis que incluyen 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez al día. El compuesto se puede administrar de forma continua (es decir, tomarse todos los días sin interrupción durante la duración del régimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto puede administrarse intermitentemente, es decir, tomarse continuamente durante un período determinado como una semana, luego suspenderse durante un período tal como una semana y luego tomarse continuamente durante otro período tal como una semana y así sucesivamente durante la duración del régimen del tratamiento. Ejemplos de regímenes de tratamiento que incluyen administración intermitente incluyen regímenes en donde la administración se realiza en ciclos de una semana, una semana de descanso; o dos semanas después, una semana libre; o tres semanas después, una semana libre; o dos semanas después, dos semanas libres; o cuatro semanas en dos semanas de descanso; o una semana en tres semanas de descanso, por uno o más ciclos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

25 En un programa de dosificación particular, a un paciente se le administrará una infusión de un compuesto de fórmula (I) durante períodos de una hora al día durante hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repite en un intervalo deseada como de dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

35 Más particularmente, a un paciente se le puede administrar una infusión de un compuesto de fórmula (I) durante períodos de una hora diaria durante 5 días y el tratamiento se repite cada tres semanas.

En otro programa de dosificación particular, a un paciente se le administra una infusión durante 30 minutos a 1 hora, seguido de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo, de 1 a 5 horas, por ejemplo, 3 horas.

En un programa de dosificación particular adicional, a un paciente se le administra una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

40 Sin embargo, en última instancia, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición utilizada serán proporcionales a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se está tratando y será a criterio del médico.

45 Los compuestos como se definen en el presente documento pueden administrarse como único agente terapéutico o pueden administrarse en terapia de combinación con uno o más compuestos adicionales para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se definió anteriormente. Ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que pueden administrarse juntos (ya sea simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, entre otros:

Inhibidores de la topoisomerasa I

Antimetabolitos

Agentes dirigidos a la tubulina

50 Aglutinante de ADN e inhibidores de la topoisomerasa II

Agentes alquilantes

Anticuerpos monoclonales.

Antihormonas

Inhibidores de la transducción de señales

5 Inhibidores del Proteasoma

ADN metil transferasas

Citoquinas y retinoides

Cromatinoterapia dirigida

Radioterapia, y

10 Otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que previenen o disminuyen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de la reducción de los niveles de glóbulos rojos o de glóbulos blancos, por ejemplo, eritropoyetina (EPO), macrófago de granulocitos-factor estimulante de colonias (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). También se incluyen los agentes que inhiben la resorción ósea, como los agentes bifosfonatos, por ejemplo, zoledronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprimen las respuestas inflamatorias (como la dexametasona, prednisona y prednisolona) y agentes utilizados para reducir los niveles sanguíneos de la hormona del crecimiento y el IGF-I en pacientes con acromegalia, como las formas sintéticas de la hormona cerebral somatostatina, que incluye acetato de octreótido, que es un octapéptido de acción prolongada con propiedades farmacológicas que imitan a las de la hormona natural somatostatina. También se incluyen agentes como la leucovorina, que se usa como un antídoto contra los medicamentos que disminuyen los niveles de ácido fólico, o el ácido folínico, y agentes como el acetato de megestrol, que se pueden usar para el tratamiento de efectos secundarios, como edema y episodios tromboembólicos.

25 Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención puede administrarse en programas de dosis que varían individualmente y a través de diferentes rutas.

30 Cuando el compuesto de fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Cuando se administran de forma secuencial, se pueden administrar a intervalos muy espaciados (por ejemplo, durante un período de 5 a 10 minutos) o en intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de diferencia, o incluso períodos más largos de separación cuando sea necesario), siendo el régimen de dosificación preciso acorde con las propiedades del (de los) agente(s) terapéutico(s). Los compuestos de la invención también pueden administrarse junto con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

35 Para uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más otros agentes terapéuticos pueden formularse juntos en una forma de dosificación que contenga dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Una persona experta en la técnica conocerá a través de su conocimiento general común los regímenes de dosificación y las terapias de combinación a usar.

40 Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede ser examinado para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede estar sufriendo es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad. contra FGFR, VEGFR y/o PDGFR.

45 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una condición o enfermedad, como el cáncer, que el paciente padece o puede estar sufriendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión proteica anormal lo que conduce a una sobrerregulación de los niveles o actividad de FGFR, VEGFR y/o PDGFR o a la sensibilización de una ruta a la actividad normal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o a la sobrerregulación de estas vías de señalización del factor de crecimiento como ligando de factor de crecimiento los niveles o la actividad del ligando del factor de crecimiento o la regulación positiva de una ruta bioquímica corriente abajo de la activación de FGFR, VEGFR y/o PDGFR.

50

5 Ejemplos de dichas anomalías que resultan en la activación o sensibilización de la señal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR incluyen la pérdida o inhibición de las vías apoptóticas, la regulación positiva de los receptores o ligandos, o la presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación positiva, en particular la sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, las mutaciones puntuales que generan ganancia de función en FGFR2 se han identificado en varias condiciones (Lemonnier, et al. (2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845). En particular, se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2 en el 10% de los tumores endometriales (Pollock et al, Oncogene, 2007, 26, 7158-7162).

10 Además, se identificaron aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor de FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores de FGFR3 expresados o desregulados ectópicamente, constitutivamente activos, y están vinculados a un subconjunto de carcinomas de mieloma múltiple, vejiga y cervical (Powers, C.J., et al. (2000), Endocr. Rel. Cancer, 7, 165). Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor de PDGF en pacientes tratados con imatinib.

15 Además, se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en el 50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que esto estaba relacionado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o una pequeña molécula inhibidora del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización (Reis-Filho et al. (2006), Clin Cancer Res. 12(22), 6652-6662).

20 Alternativamente, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para detectar la pérdida de un regulador o supresor negativo de FGFR, VEGFR o PDGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la eliminación de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo, por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen, o la inactivación del transcrito. Producto (por ejemplo, por mutación puntual) o secuestro por otro producto genético.

25 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluida la amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes) y expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluida la activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término diagnóstico incluye la detección. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, incluida la actividad enzimática, los niveles enzimáticos, el estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y los niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

35 Las pruebas de diagnóstico y las pruebas se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales desprendidas), biopsias de heces, esputo, análisis de cromosomas, líquido pleural, líquido peritoneal, lanzas bucales, biopsia u orina.

Los expertos en la técnica conocen los métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación de proteínas. Los métodos de selección podrían incluir, entre otros, métodos estándar, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación in situ, como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

40 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR, VEGFR y/o PDGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un FGFR, VEGFR y/o inhibidor de PDGFR. Los tumores pueden ser examinados preferentemente para detectar la presencia de una variante de FGFR, VEGFR y/o PDGFR antes del tratamiento. El proceso de selección generalmente implicará secuenciación directa, análisis de microarreglo de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia y como se describe en este documento, como RT-PCR y FISH.

45 Además, las formas mutantes de, por ejemplo, FGFR o VEGFR2, se pueden identificar mediante secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se describió anteriormente. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas anteriormente podrían ser aplicables en el presente caso.

En la selección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguida de la amplificación del ADNc por PCR. Los expertos en la técnica conocen los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación. Las manipulaciones de ácido nucleico y la PCR se

llevan a cabo mediante métodos estándar, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., Eds. (1990) *PCR Protocols*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se divulgan en Sambrook et al., (2001), 3ª edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

5 Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología como se establece en las Patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 y 6,218,529.

Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión del ARNm sería la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

10 En general, la hibridación in situ comprende los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido por analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados posthibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos a la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones suelen estar

15 etiquetadas, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, desde aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos hasta aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) diana(s) en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by

20 John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols* 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfil de expresión génica se describen en (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). En resumen, el protocolo es el siguiente: el ADNc de doble cadena se sintetiza a partir del ARN total utilizando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la síntesis de ADNc de primera cadena, seguido de la síntesis de ADNc de segunda cadena con cebadores hexaméricos aleatorios. El ADNc de doble cadena se utiliza como plantilla para la transcripción in vitro de ARNc utilizando ribonucleótidos biotinilados. ARNc está químicamente fragmentado de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, Estados Unidos) y luego se hibrida durante la noche en Arreglos de Genoma Humano.

25

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden analizarse mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel de poliacrilamida SDS bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. La persona experta reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la regulación positiva de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o la detección de variantes o mutantes de FGFR, VEGFR y/o PDGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

30

35 Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en el presente documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de la tirosina quinasa con un ensayo como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría del lisado de muestra y se mediría su actividad.

40 Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR, incluidas las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por Orre and Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR, estos incluyen CD31, CD34 y CD105 (Mineo et al. (2004) *J Clin Pathol.* 57(6), 591-7).

45 Por lo tanto, todas estas técnicas también podrían usarse para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62% de las carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad de la quinasa. Las mutaciones de activación de FGFR3 también se han

50 identificado en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos con diferentes grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad del cáncer de próstata, colon, pulmón y mama. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un

paciente que ha sido examinado y se ha determinado que padece, o al estar en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra el FGFR.

Las mutaciones particulares en las que se analiza a un paciente incluyen G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, mutaciones de K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

- 5 En otro aspecto de la invención se incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo, mutación G697C en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

10 Determinación de la MRI de la normalización de los vasos (por ejemplo, utilizando eco de gradiente de MRI, eco de rotación y aumento de contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPC), CEC, SDF1 y FGF2) también se pueden usar para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Experimental

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero son solo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

Sistema analítico de LC-MS y descripción del método.

20 En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron por cromatografía líquida y espectroscopía de masas utilizando sistemas disponibles comercialmente (sistema Platform LC-MS Waters, sistema LC-MS Waters Fractionlynx), condiciones de funcionamiento estándar y columnas disponibles comercialmente (Phenomenex, Waters, etc.) pero los expertos en la materia apreciarán que podrían usarse sistemas y métodos alternativos. Cuando están presentes átomos con diferentes isótopos y se cita una masa única, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ³⁵Cl; ⁷⁹Br, etc.).

Sistema de purificación por LC-MS dirigida a masas

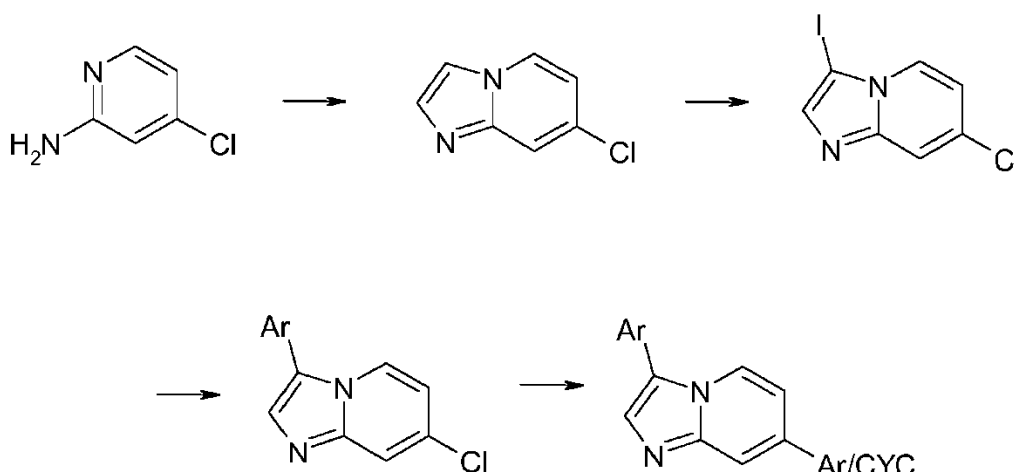
25 La LC-MS preparativa (o HPLC) es un método estándar y eficaz utilizado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas, tales como los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección de las muestras por parte de MS. La optimización del método de gradiente preparativo LC implicará columnas variables, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar métodos de LC-MS preparativos y luego usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 30 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

35 Dos de estos sistemas para purificar compuestos a través de la LC-MS preparativa son el sistema Waters Fractionlynx o el sistema preparativo Agilent 1100 LC-MS, aunque un experto en la técnica apreciará que podrían usarse sistemas y métodos alternativos. En particular, los métodos en fase reversa se usaron para HPLC preparativa para los compuestos descritos en el presente documento, pero los métodos basados en LC preparativos de fase normal podrían usarse en lugar de los métodos en fase reversa. La mayoría de los sistemas de LC-MS preparativos utilizan LC en fase reversa y modificadores ácidos volátiles, ya que el enfoque es muy efectivo para la purificación de 40 moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas de electroaspiración por iones positivos. Según la traza analítica obtenida se elige el tipo de cromatografía preparativa más adecuado. Una rutina típica es ejecutar una LC-MS analítica utilizando el tipo de cromatografía (pH bajo o alto) más adecuado para la estructura del compuesto. Una vez que la traza analítica mostró una buena cromatografía, se eligió un método preparativo adecuado del mismo tipo. Una gama de soluciones cromatográficas, por ejemplo, fase normal o inversa LC; fase móvil amortiguada ácida, básica, polar o lipófila; podrían usarse modificadores básicos para purificar los 45 compuestos. A partir de la información proporcionada, un experto en la técnica podría purificar los compuestos descritos en el presente documento mediante LC-MS preparativa.

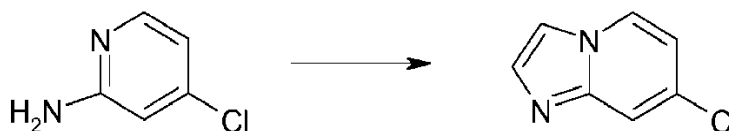
Todos los compuestos se disolvieron usualmente en MeOH al 100% o DMSO al 100%.

Rutas sintéticas generales

- 50 Ruta general A

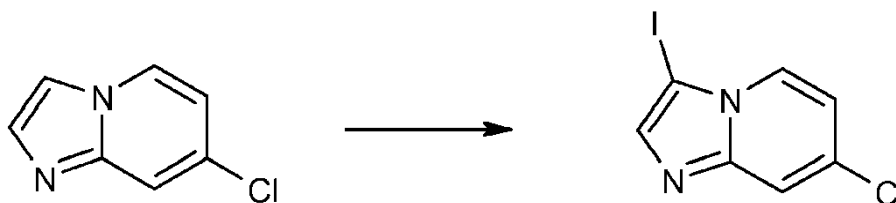


Procedimiento A1 - 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina:



- 5 A una solución de 4-cloro-piridin-2-ilamina (12.8 g, 100 mmol, 1.0 equiv.) en EtOH (170 ml) se añadió NaHCO₃ (16.8 g, 200 mmol, 2.0 equiv) seguido de cloroacetaldehído (19.0 ml, 150 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla cruda se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, se eluyó con 50% de EtOAc-éter de petróleo) para proporcionar 13.2 g de producto. MS: [M+H]⁺ = 153.

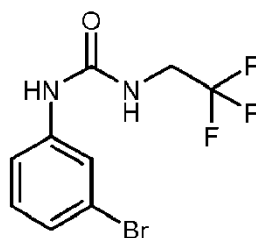
- 10 Procedimiento A2 - 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina:



- 15 A una solución de 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (30.9 g, 186 mmol, 1.0 equiv) en DMF (280 ml) se añadió N-yodosuccinimida (43.6 g, 194 mmol, 1.05 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fina suspensión marrón se diluyó con agua (840 ml), salmuera (280 ml) y se extrajo con EtOAc (560 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 280 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 280 ml), tiosulfato de sodio al 10% p/v (280 ml), salmuera (280 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo marrón. El residuo se trituroó con éter (200 ml), se filtró y el sólido se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó sobre el filtro para dar 39 g de producto. MS: [M+H]⁺ = 279.

Procedimiento A3 - 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea:

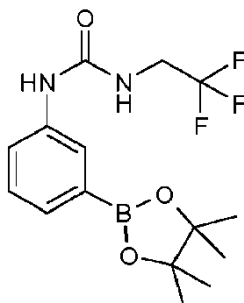
- 20 Etapa 1: 1-(3-bromo-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



Se añadió lentamente isocianato de 3-bromofenilo (1.0 ml, 8.1 mmol) a una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroetilamina (3.2 ml, 40 mmol) en THF (10 ml) a 0°C bajo N₂. Después de 1 hora, la reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío para dar el compuesto del título (2.5 g, sólido). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9.00 (1H, s), 7.86 (1H, t), 7.33 (1H, ddd), 7.26 (1H, t), 7.18 (1H, ddd), 6.89 (1H, t), 4.03-3.92 (2H, m).

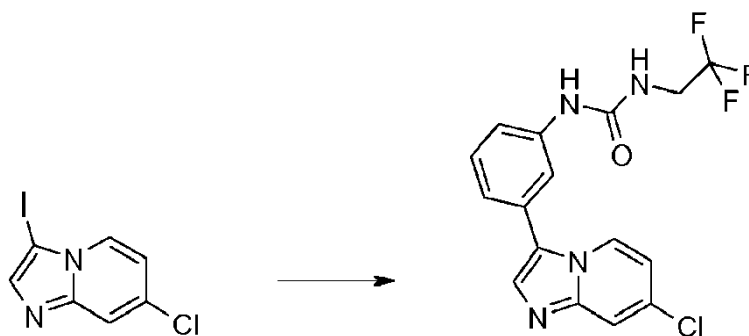
Etapa 2: 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



5

Una mezcla de 1-(3-bromo-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (2.1 g, 7.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.6 g, 14 mmol) y KOAc (2.1 g, 21 mmol) en DMSO seco (7 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N_2 (x3). Se añadió PdCl_2dppf (512 mg, 0.7 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x2), luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N_2 durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se dejó reposar a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc/ H_2O y luego se filtró a través de Celite[®]. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x1), salmuera (x1), luego se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto del título (2.6 g, sólido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.64 (1H, brs), 5.20 (1H, brs), 3.99-3.86 (2H, m), 1.35 (12H, s).

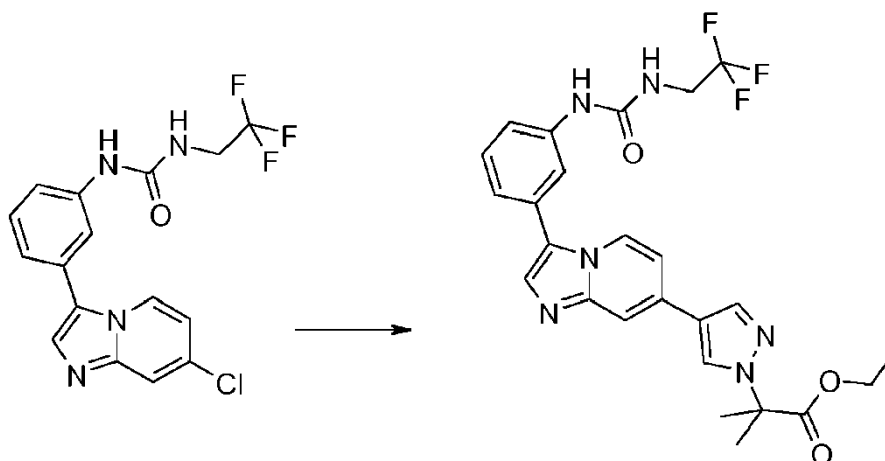
15 Procedimiento A4 -1-[3-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea:



A una solución de 7-cloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (15.17 g, 54.5 mmol) en 1,4-dioxano (260 ml) se añadió 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (22.5 g, 65.4 mmol) y K_3PO_4 acuoso (23.1 g en 65 ml de H_2O , 109 mmol) [reacción desgasificada burbujeando N_2 a través] seguido de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) (1.99 g, 2.72 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (100 ml), se filtró y la torta del filtro se lavó con 1:1 DCM:éter de petróleo para dar el producto (13.2 g) en forma de un sólido de color beige. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369$.

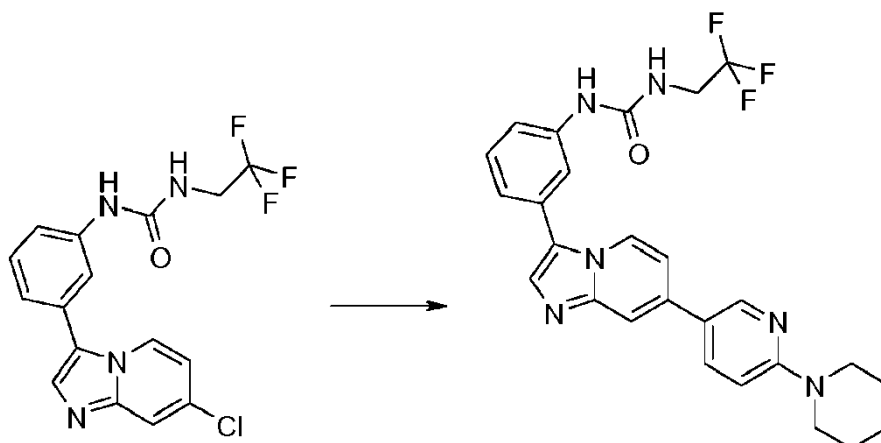
20

Procedimiento A5a Acoplamiento general de Suzuki en la posición 7



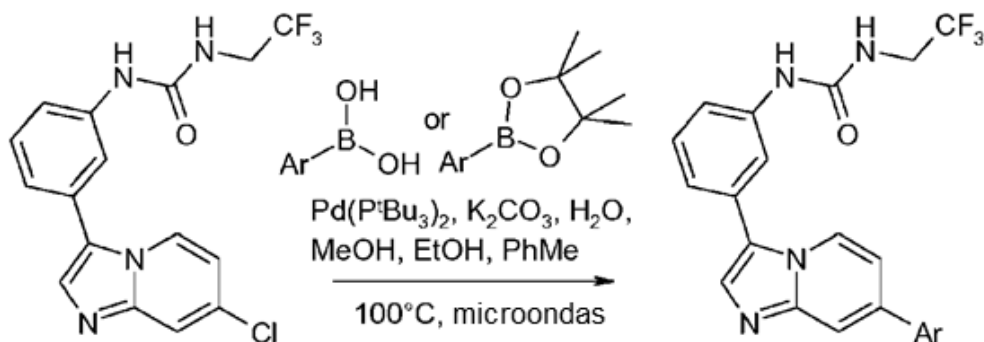
5 A una solución de 1-[3-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (565 mg, 1.5 mmol) y éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]propiónico (YI) (714 mg, 2.3 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (35 mg, 0.38 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (31 mg, 0.075 mmol) y 1M K₃PO₄ (4.5 ml, 4.5 mmol) [reacción desgasificada mediante burbujeo de N₂ pasante]. La mezcla se calentó usando radiación de microondas en un sintetizador de microondas CEM Discover (50W) a 120°C durante 30 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (0-3% 2M NH₃-MeOH/DCM), luego se trituró con MeOH para dar el producto como un sólido incoloro (40 mg). MS: [M+H]⁺ = 515.

10 Procedimiento A5b Acoplamiento general de Suzuki en la posición 7



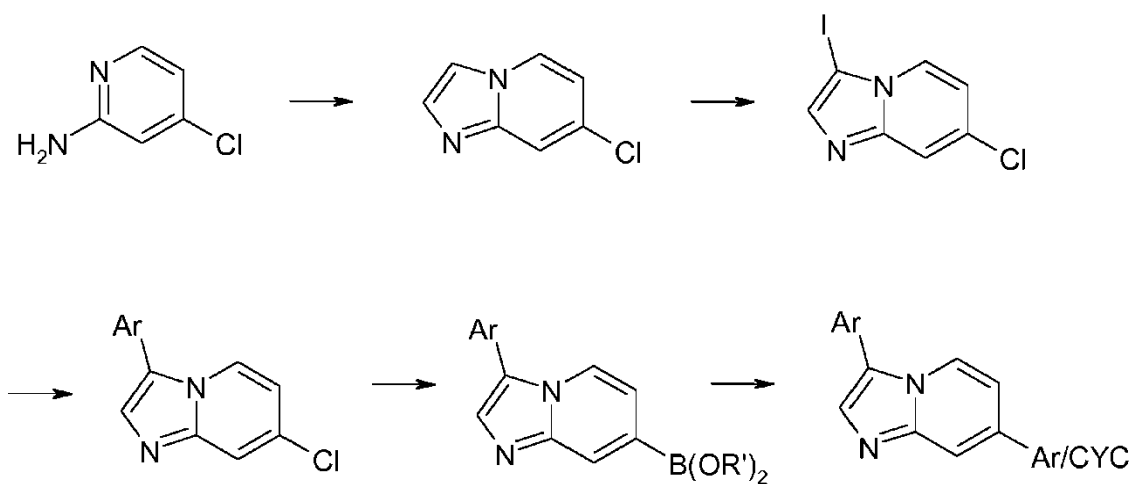
1-[3-(7-Cloroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea y 5'-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipiridinilo se acoplaron usando el método descrito en el Procedimiento B3b.

Procedimiento A5c Acoplamiento general de Suzuki en la posición 7



- 5 Se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (8 mg) a una mezcla de 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (184 mg, 0.5 mmol), ácido arilborónico o éster de pinocolon de arilboronato (0.6 mmol) y carbonato de potasio anhidro (345 mg, 2.5 mmol) en metanol (1 ml), etanol (1 ml), tolueno (1 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a 100°C durante 30 minutos bajo la influencia de la irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho Strata SCX. La elución con amoníaco 2M en metanol proporcionó un aceite marrón que se trituró con diclorometano. El material sólido se recogió por filtración, se secó por succión a presión reducida y se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar el correspondiente 1-[3-(7-*aryl*-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea.
- 10

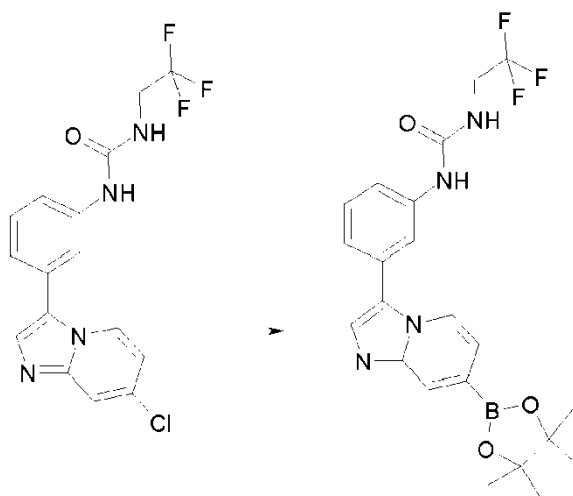
Ruta general B



Procedimiento B1

- 15 Se preparó 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea usando los métodos descritos en el procedimiento A1 a A4.

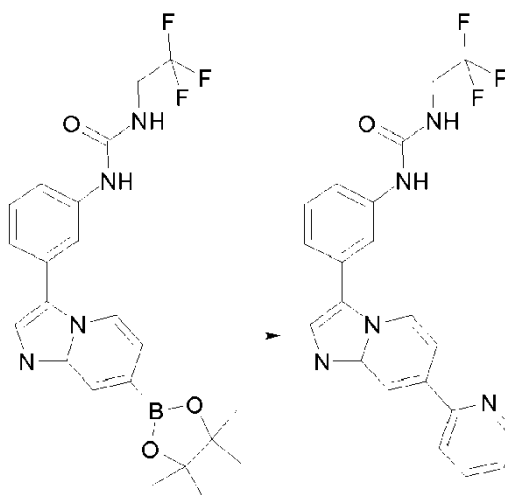
Procedimiento B2- Conversión de haluro a boronato



A una solución de 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (10 g, 27.2 mmol) en dioxano (160 ml) se añadió bis(pinacolato)boro (22.8 g, 89.6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (O) (3.8 g, 4.2 mmol), triciclohexilfosfina (3.8 g, 13 mmol) y KOAc (12 g, 122.2mmol). La mezcla de reacción se calentó a 126°C durante 18 h antes de dejarse enfriar y se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc (150 ml) y éter de petróleo (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y el sólido resultante se trituró con una éter de petróleo y una mezcla de EtOAc/éter de petróleo (8:2). Esto proporciona 1-[3-[7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (13.93 g) como material crudo (80% puro), que se usó directamente en la siguiente etapa.

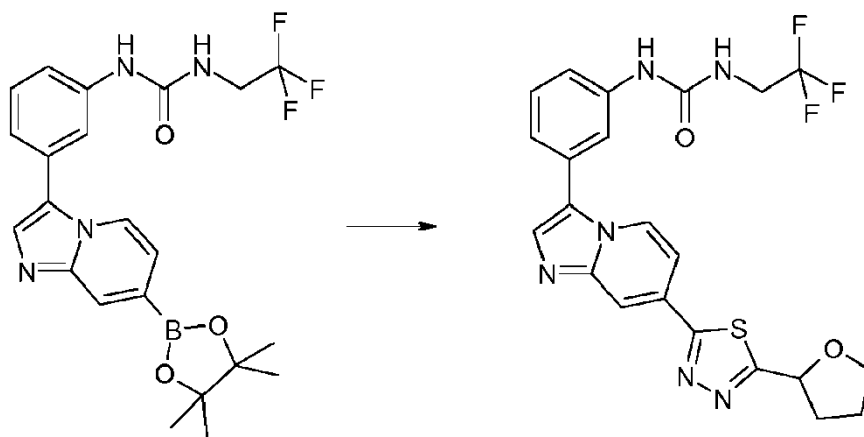
Procedimiento B3 - Acoplamiento de Suzuki en la posición 7

Procedimiento B3a



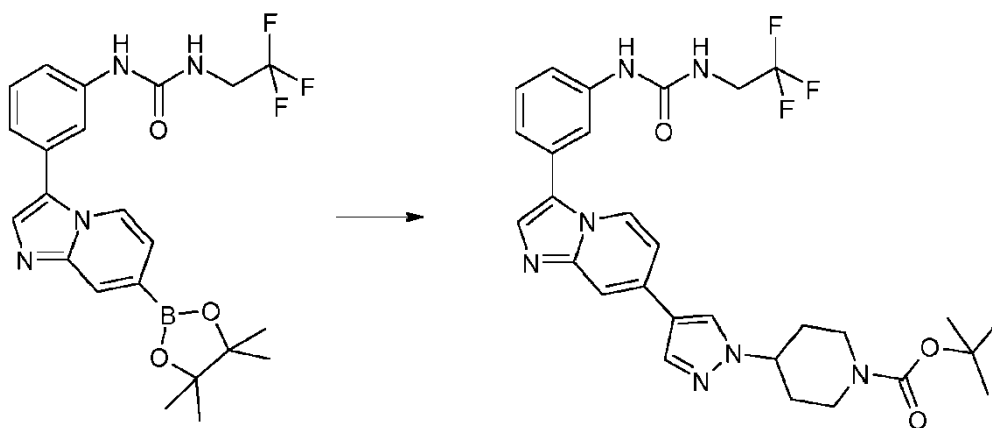
A una solución de 1-[3-[7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (100 mg, 0.21 mmol) y 2-bromopiridina (31 mg, 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 ml) y agua (0.6 ml) se añadió K₃PO₄ (138 mg, 0.63 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (4 mg, 0.04 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (4 mg, 0.01 mmol) [reacción desgasificada por burbujeo de N₂ a través]. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h, luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (17 mg). MS: [M+H]⁺ = 412.

20 Procedimiento B3b



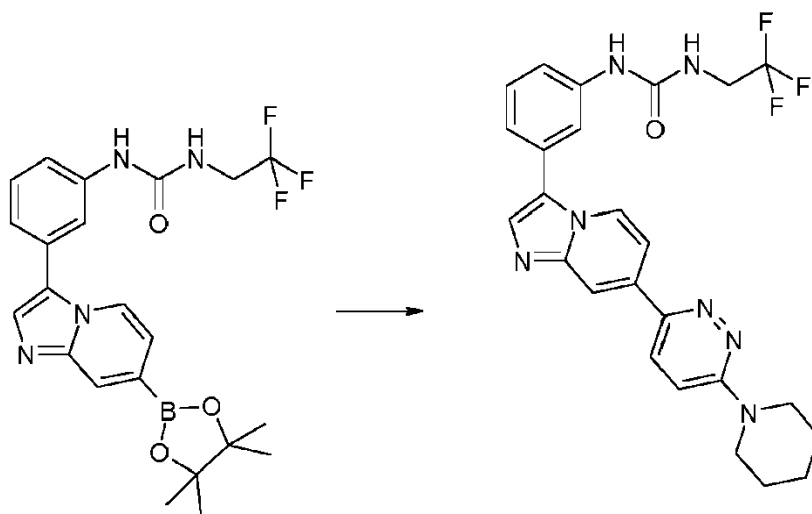
- 5 A una solución de 1-{3-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (200 mg, 0.43 mmol) en una mezcla de tolueno (3.6 ml), *n*-butanol (3.6 ml), agua (0.9 ml), carbonato de cesio (424 mg, 1.3 mmol), se añadió 2-bromo-5-(tetrahydro-furan-2-il)-[1,3,4]tiadiazol (X1) (250 mg, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 60 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se sometió a partición entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar los 20 mg de producto. EM: [M+H]⁺489.

Procedimiento B3c



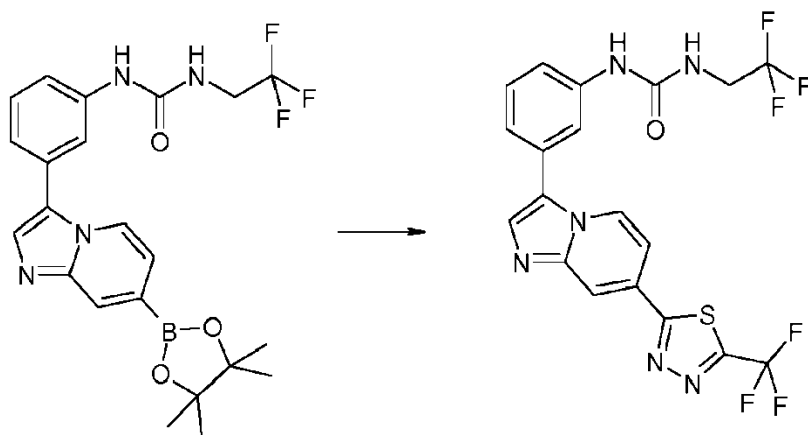
- 10 A una mezcla de 1-{3-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (460 mg, 1.00 mmol), en un tubo de MW se añadió éster tert-butílico del ácido 4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1.5 mmol), SPHOS (41 mg, 0.1 mmol) y Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0.05 mmol) en dioxano (6 ml) seguido de un K₃PO₄ 1M (3 ml) en agua. La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas CEM Discover (300 W) a 120°C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar, luego se sometió a partición entre EtOAc/H₂O, la capa orgánica se separó, se extrajo con EtOAc (x2), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice con un gradiente de NH₃/CH₂Cl₂ metanólico 2-3% 0-3%. Esto proporcionó el producto crudo como una goma amarilla (210 mg), que se usó directamente en el siguiente paso.

- 20 Procedimiento B3d



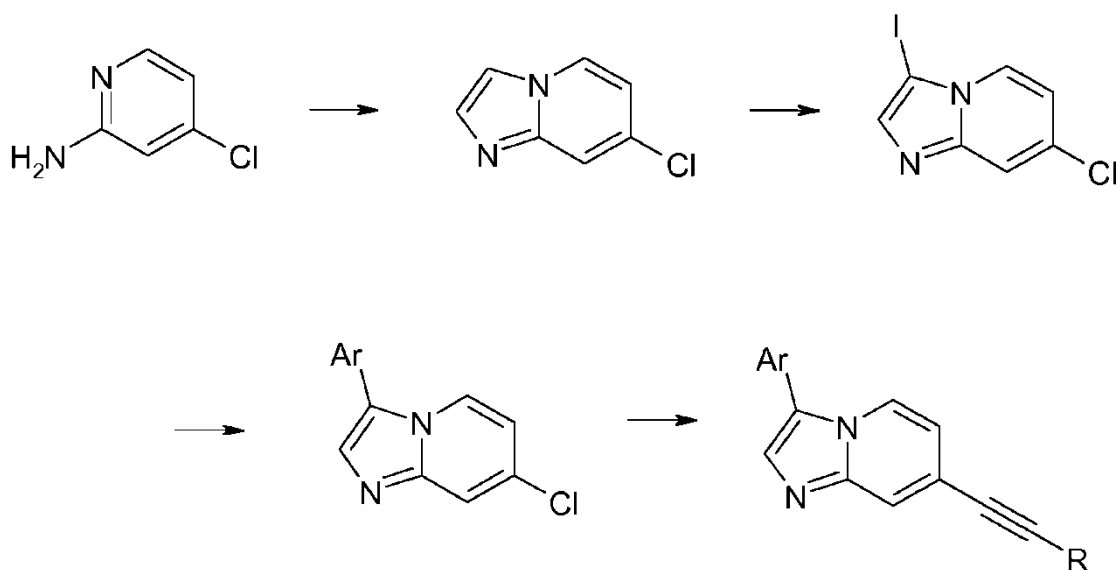
- 5 Se añadió 3-cloro-6-piperidin-1-ilpiridazina (112 mg, 0.56 mmol) y Na_2CO_3 2M (2.2 ml, 4.4 mmol) a una solución de 1-{3-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (200 mg, 0.43 mmol) en DME (2.5 ml) [reacción desgasificada mediante burbujeo de nitrógeno pasante], seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0.04 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 4 h, antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para generar el producto (50 mg). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$.

Procedimiento B3e



- 10 Se agregaron 2-cloro-5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol (56 mg, 0.30 mmol) y Na_2CO_3 2M (2.1 ml, 4.2 mmol) a una solución de 1-{3-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro)-etil)-urea (139 mg, 0.30 mmol) en DME (5 ml) [reacción desgasificada mediante burbujeo de nitrógeno pasante], se añadió 2-(Dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio (II) cloruro dinorbnilfosfina complejo (17 mg, 0.03 mmol) y la solución resultante se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (12 mg). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$.

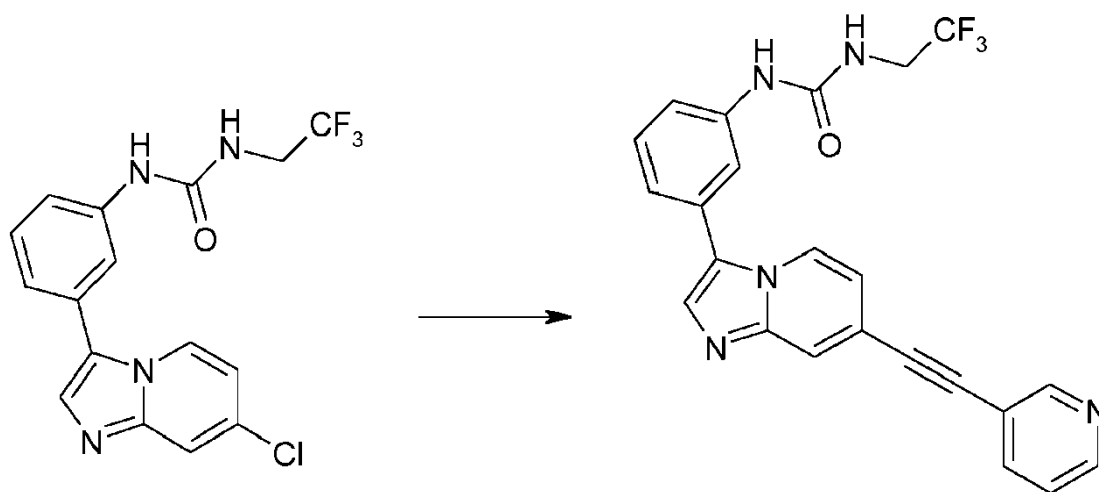
Ruta General C



Procedimiento C1

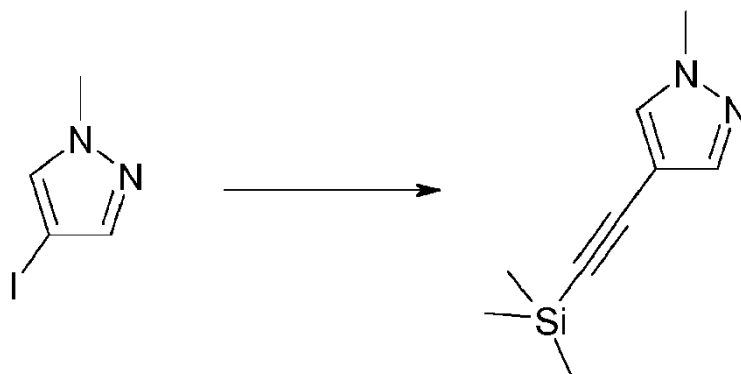
Se preparó 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea usando los métodos descritos en el procedimiento A1 a A4.

5 Procedimiento C2 - Reacción de Sonagashira.



10 Una solución de 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (107 mg, 0.3 mmol) se añadió en DMSO (3 ml) a 3-etinilpiridina (103 mg, 0.3 mmol), Cs_2CO_3 (104 mg, 0.3 mmol) y cloruro de bis(triciclohexilfosfino)paladio (II) (6 mg, 0.009 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 17 h. La reacción se filtró y se sometió a partición entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (8.5 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436$.

Procedimiento C3 - Preparación de un asociado de acoplamiento de alquino para la reacción de Sonagashira

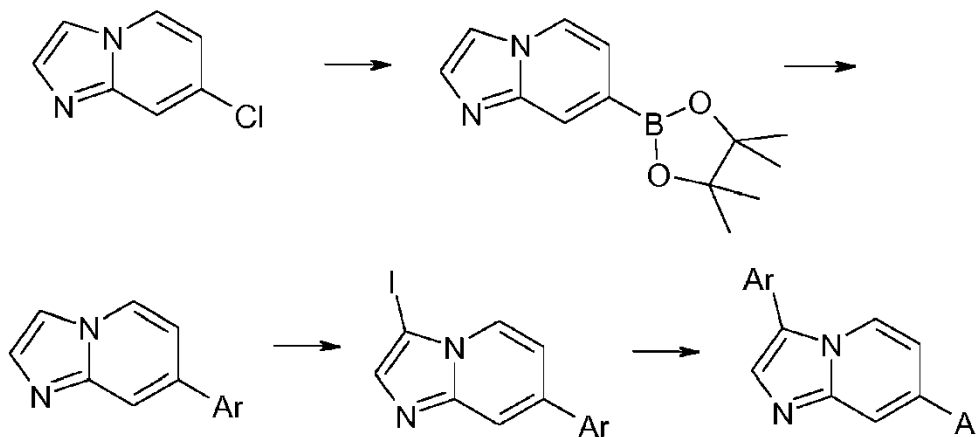


- 5 A 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (1.0346 g, 4.97 mmol) en THF (20 ml) se añadieron CuI (0.36g, 1.89 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂. El matraz de reacción se purgó con N₂ y se añadió NEt₃ (10.4 ml, 75 mmol) y etiniltrimetilsilano (5.27 ml, 37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl 1M, NaOH 1M y H₂O. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20:8 v/v éter de petróleo: EtOAc para dar el producto en forma de un aceite marrón (676 mg).

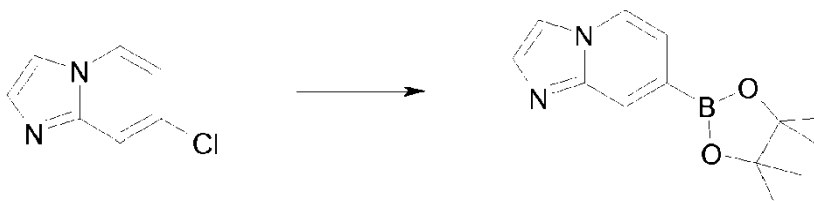
Procedimiento C4 - Eliminación del grupo trimetil sililo en un asociado de acoplamiento alquino



- 10 A 1,2-dimetil-5-trimetilsilaniletinil-1H-imidazol (137 mg, 0.71 mmol) en MeOH se añadió K₂CO₃ (0.049 g, 0.36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se añadieron EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (X2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar sólidos amarillos (87.3 mg). El producto se usó crudo en la siguiente etapa de Sonagashira.
- 15 Ruta general D

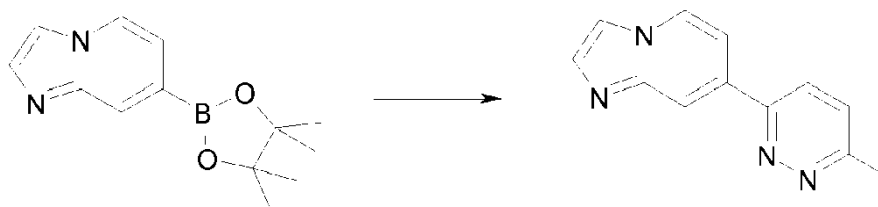


Procedimiento D1 – Formación de boronato



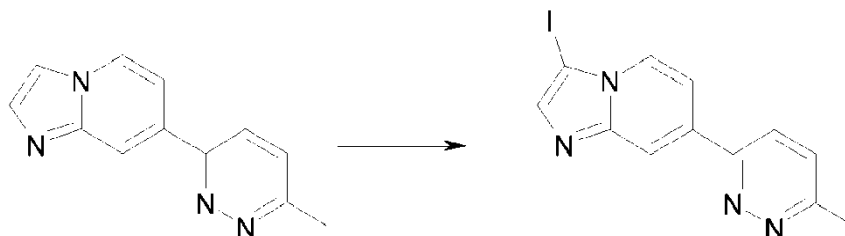
- 5 A una solución de 7-cloroimidazo-[1,2,a]piridina (10 g, 65.5 mmol) y bis(pinacolato)diboro (20 g, 78.7 mmol) en diglima (100 ml) se añadió K_2CO_3 (13.5 g, 97.7 mmol), acetato de paladio (II) (730 mg, 3.25 mmol), triclohexilfosfina (1.8 g, 6.42 mmol) y agua (0.14 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera inerte, se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con diglima/agua (2/1, 30 ml) y agua (20 ml), luego se secó para generar el producto (7.58 g) como un polvo gris. MS: $[M+H]^+ = 246$.

Procedimiento D2 - Acoplamiento de Suzuki



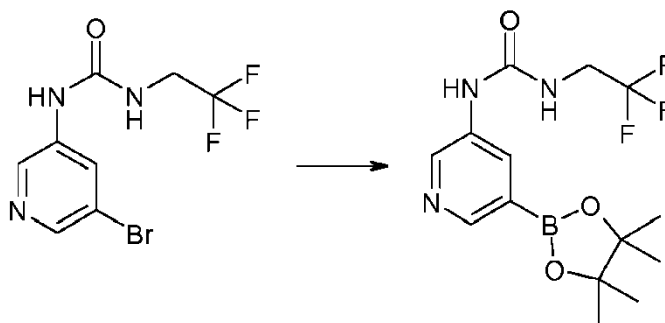
Método como se describe en la Ruta General B Procedimiento B3b

- 10 Procedimiento D3 – Yodación



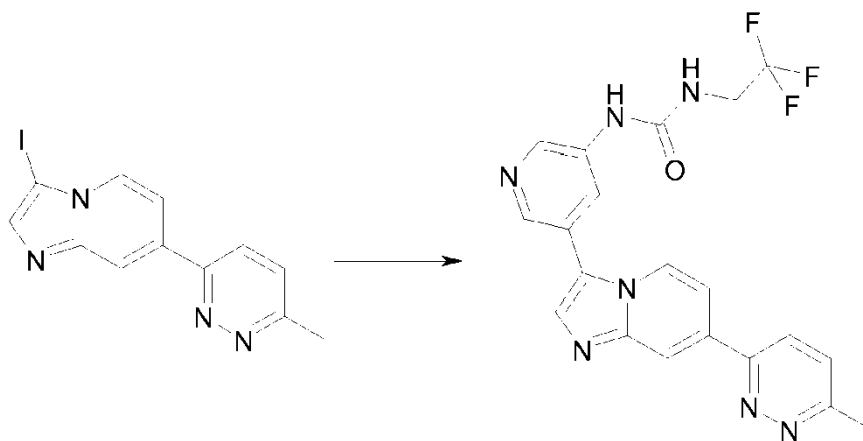
Método como se describe en la Ruta General A, Procedimiento A2.

Procedimiento D4 - 1-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



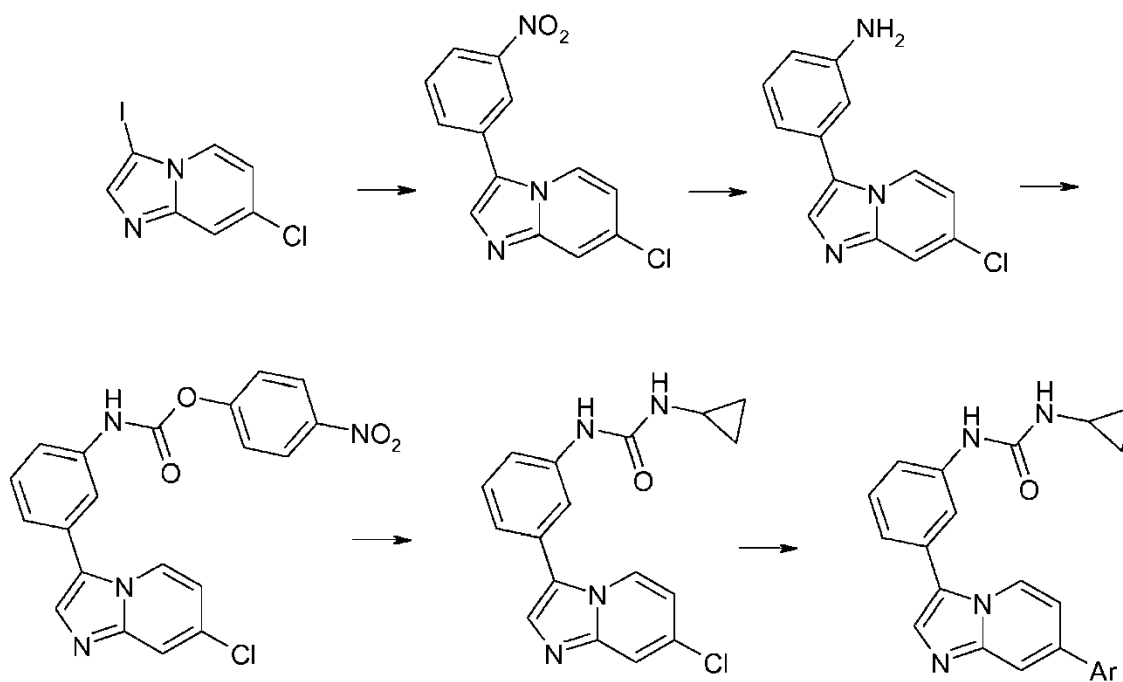
- 15 A 1-(5-bromo-piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (0.51 g, 1.72 mmol) en DMSO anhidro (3 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (0.88 g, 3.45 mmol). El matraz de reacción se purgó con N_2 y se añadió $PdCl_2dppf$ (40 mg, 0.05 mmol). El matraz se purgó adicionalmente con N_2 y luego la reacción se calentó a 100°C durante 22 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron H_2O (30 ml) y EtOAc (30 ml) y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó adicionalmente con H_2O (2x35 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío y se usó en crudo en la reacción posterior.
- 20

Procedimiento D5 - Acoplamiento de Suzuki



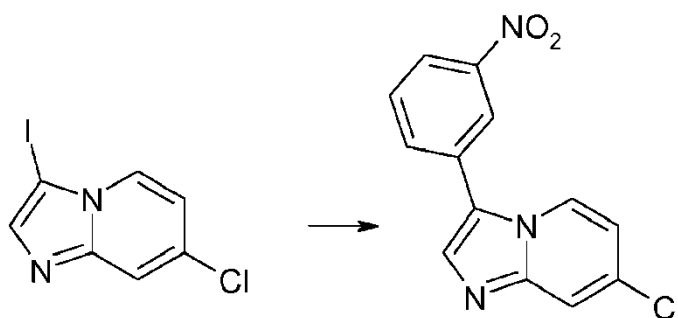
5 3-yodo-7-(6-metilpiridazina-3-il)imidazo-[1,2,a]piridina (70 mg, 0.21 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (73 mg, 0.25 mmol), K_3PO_4 (140 mg, 0.66 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0.01 mmol) se disolvieron en DME (2 ml) y agua (2 ml) [la reacción se desgasificó burbujeando N_2]. La mezcla resultante se calentó a $80^\circ C$ durante la noche, luego se dejó enfriar. Se añadieron DCM y MeOH y la suspensión resultante se filtró. El licor se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-25% de MeOH/DCM) para dar el producto (35 mg) como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 428$.

Ruta general E



10

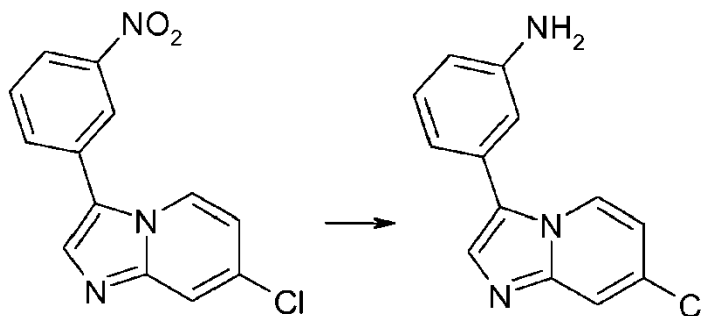
Procedimiento E1 - Acoplamiento de Suzuki



La 7-cloro-3-yodoimidazo-[1,2-a]piridina se acopló con ácido 3-nitrofenil borónico utilizando el método descrito en el Procedimiento B3b para sintetizar 7-cloro-3-(3-nitro-fenil)-1,7-imidazo[1,2-a]piridina. MS: $[M+H]^+ = 274$.

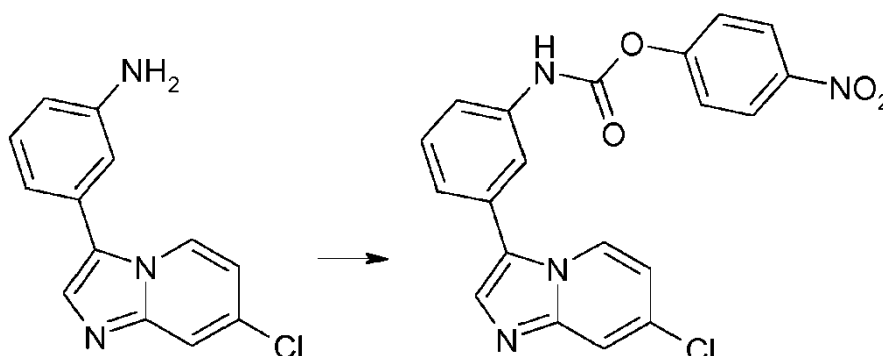
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.68 (1H, d), 8.47 (1H, t), 8.28 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.84 (1H, t), 7.09 (1H, dd)

5 Procedimiento E2 - Reducción Nitro



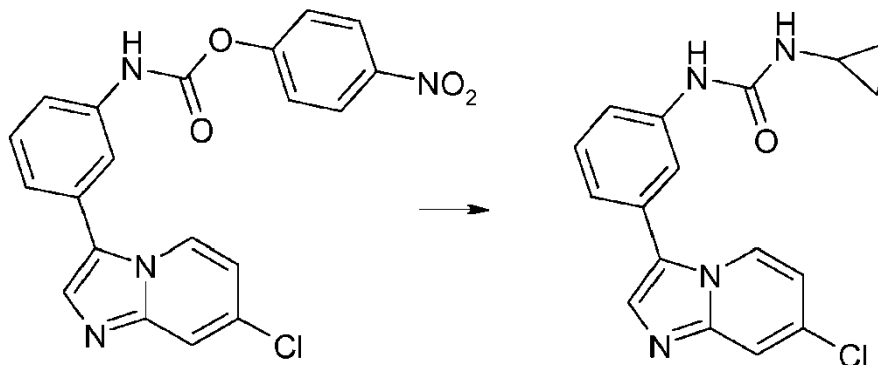
A una solución de 7-cloro-3-(3-nitrofenil)imidazo-[1,2,a]piridina (0.5 g, 1.83 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió polvo de hierro (0.97 g, 18.3 mmol) y heptahidrato de sulfato de hierro (2.05 g, 7.31 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre DCM y salmuera y la fracción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto (400 mg), que se usó sin más purificación. MS: $[M+H]^+ = 244$.

Procedimiento E3 - Formación de carbamato



Una solución de 7-cloro-3-(3-aminofenil)imidazo-[1,2,a]piridina (400 mg, 1.64 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (330 mg, 1.64 mg) en THF (20 ml) se calentó a 60°C durante 2 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con THF y se secó para dar el producto (585 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+ = 409$.

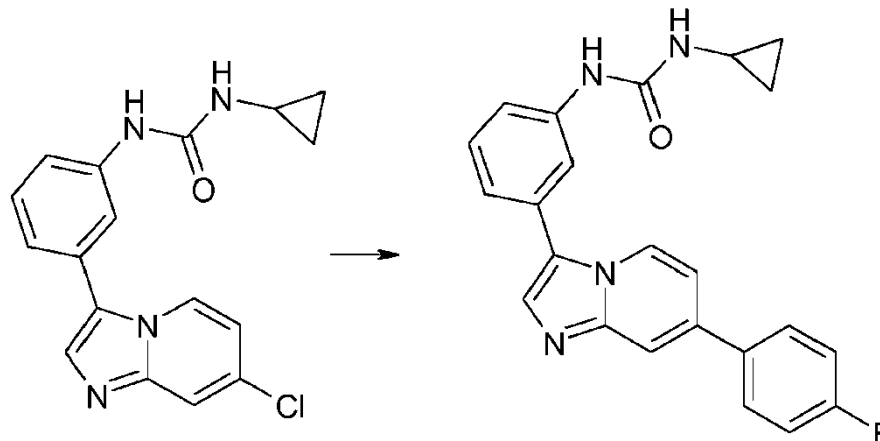
Procedimiento E4 - Formación de urea



A una solución de ácido [3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-carbámico 4-nitro-fenil éster (200 mg, 0.49 ml) en THF (10 ml) se añadió ciclopropilamina (0.04 ml, 0.54 mmol) y trietilamina ((0.08 ml, 0.54 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y NaOH 2M y las capas se separaron.

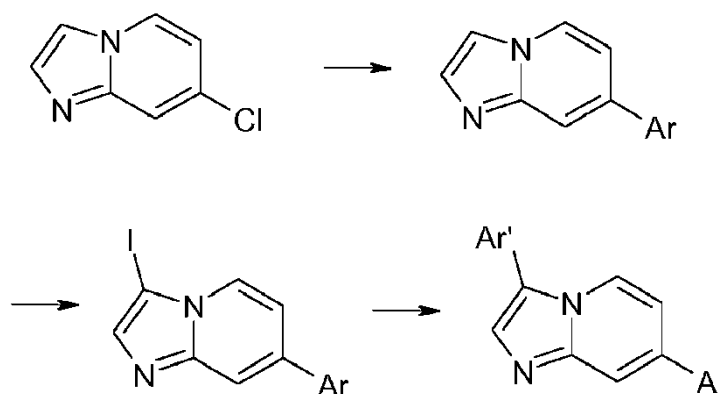
La fracción orgánica fue se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100% de EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (115 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327$.

Procedimiento E5 - Acoplamiento de Suzuki



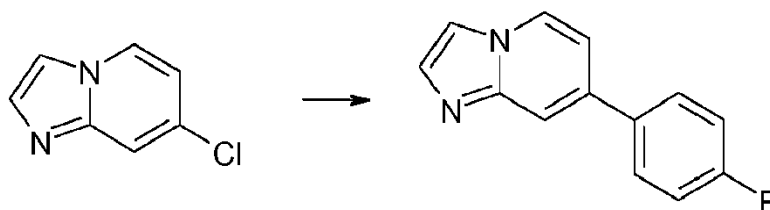
- 5 1-[3-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-ciclopropilurea se hizo reaccionar con ácido 4-fluorofenil borónico utilizando el método descrito en el Procedimiento B3c. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387$.

Ruta general F



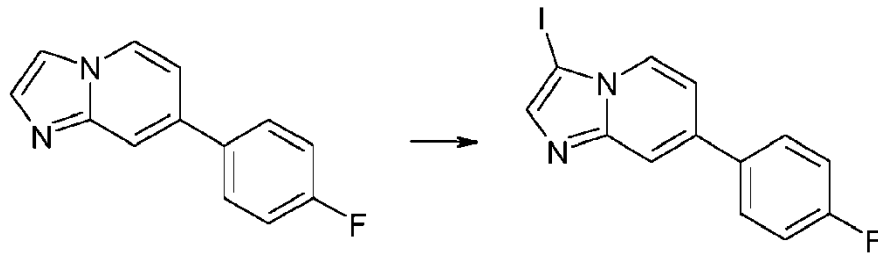
Procedimiento F1 - Acoplamiento de Suzuki

10



La 7-cloroimidazo-[1,2-a]piridina se acopló con ácido 4-fluorofenilborónico según el método del Procedimiento B3d.

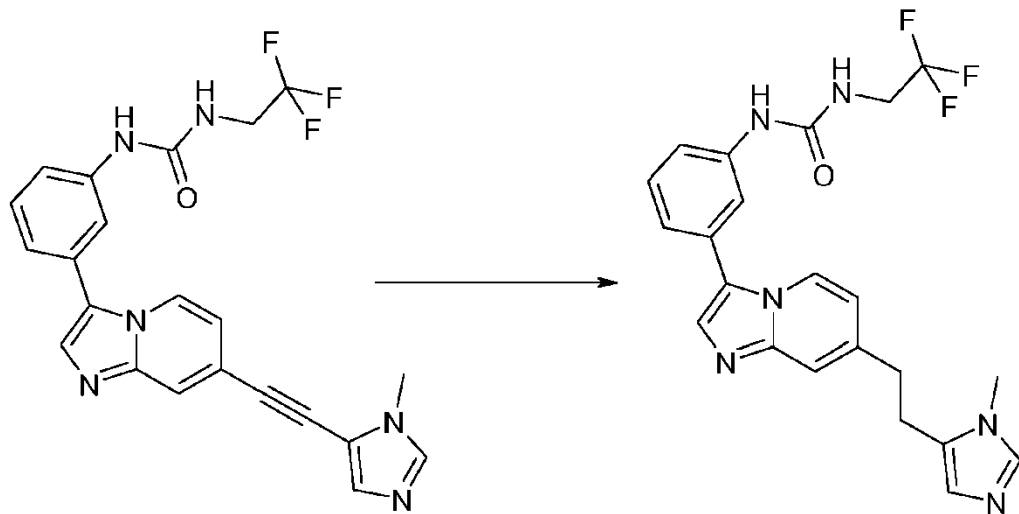
Procedimiento F2 – Yodación



La yodación se realizó de acuerdo con el método del Procedimiento A2.

Procedimiento G - Reducción de alquinos a alcanos

1-(3-{7-[2-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea

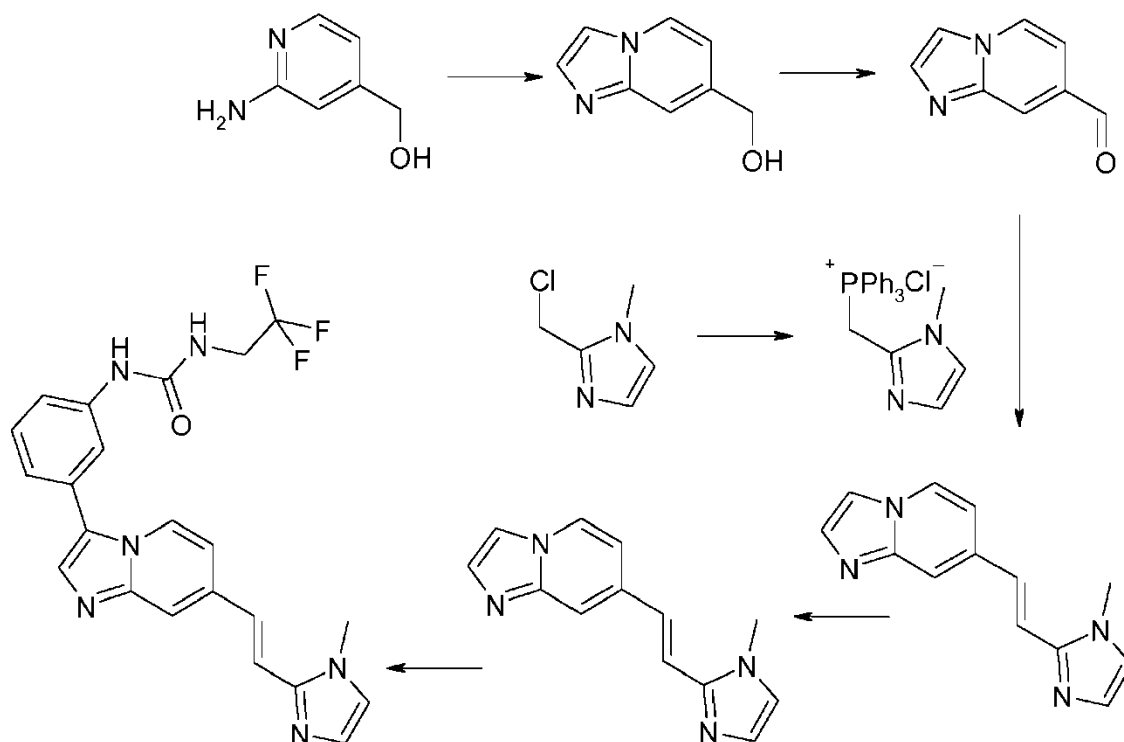


5

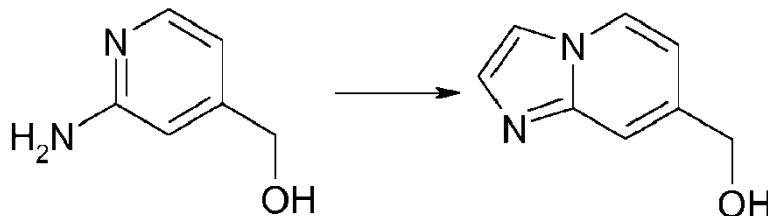
A un matraz evacuado relleno con N₂ que contiene 1-{3-[7-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (65.7 mg, 0.15 mmol) se añadió en MeOH Pd (10% en peso sobre carbón activado) (25.5 mg). El matraz se llenó con H₂ y la reacción se agitó durante un total de 7.5 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar un producto puro (6.1 mg). MS: [M+H]⁺ 443.

10

Ruta General H

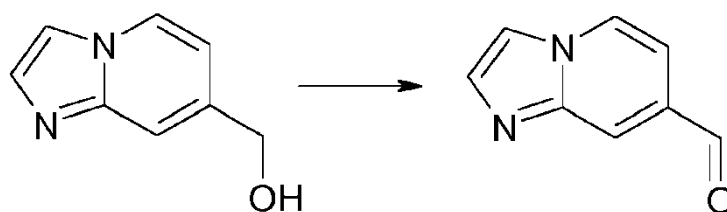


Procedimiento H1



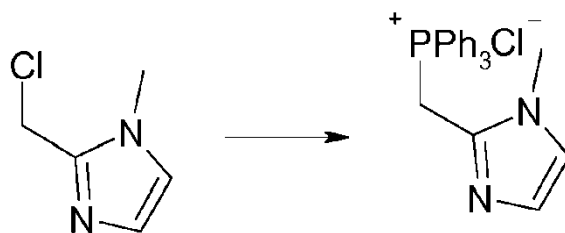
- 5 El imidazo[1,2-a]piridin-7-il-metanol se preparó como en el Procedimiento A1 usando (2-amino-piridin-4-il)-metanol. MS: [M+H]⁺ = 419

Procedimiento H2



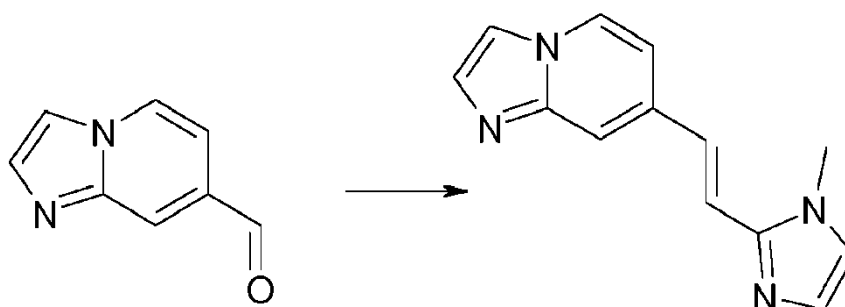
- 10 A imidazo[1,2-a]piridin-7-il-metanol (100 mg, 0.7 mmol) suspendido en cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (peryodiano de Dess-Martin, 0.373 g, 0.9 mmol, 1.3 equiv). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió solución diluida de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 60 minutos. La mezcla se extrajo luego con diclorometano y los licorres orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar imidazo[1,2-a]piridin-7-carbaldehído (90 mg) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.00 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.25 (1H, dd).
- 15

Procedimiento H3



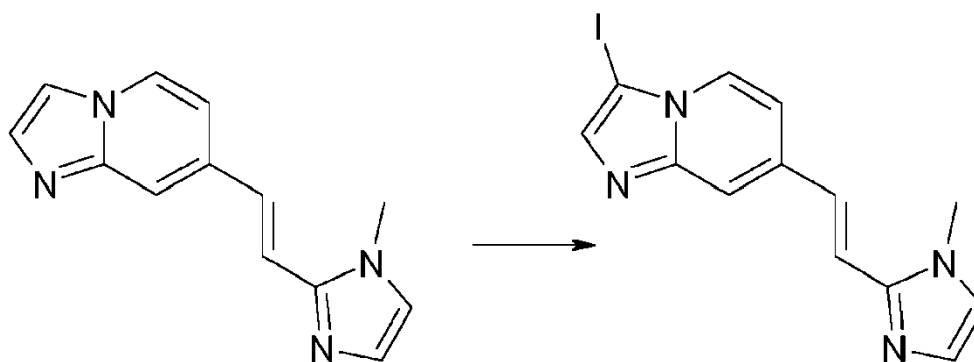
Una mezcla de 2-clorometil-1-metil-1H-imidazol (200 mg, 1.5 mmol) y trifetilfosfina (402 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80°C durante la noche. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se aisló mediante filtración a vacío para proporcionar cloruro de 2-trifenilfosfonio-1-metil-1H-imidazol (458 mg) como un sólido blanco. MS: $[M+H]^+$ 357

Procedimiento H4



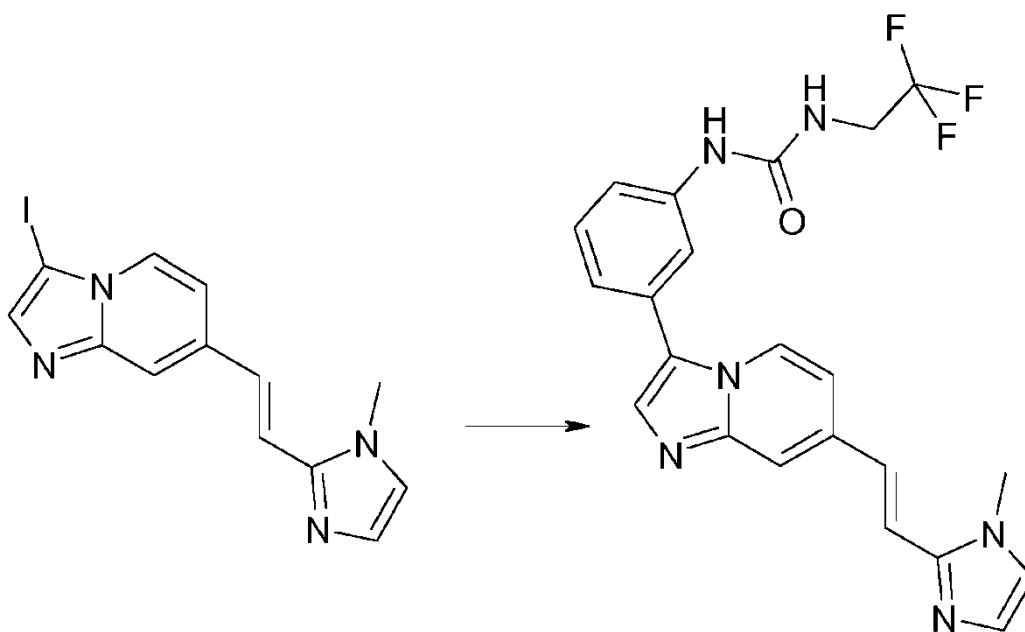
A una solución en agitación de cloruro de 2-trifenilfosfonio-1-metil-1H-imidazol (656 mg, 1.6 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de tert-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1M, 3.3 ml, 3.3 mmol, 2 equiv). Esta mezcla de color naranja brillante se agitó así durante 2 horas y luego se añadió una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-carbaldehído (245 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla ligeramente coloreada se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los licorres orgánicos se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-20%/acetato de etilo) proporcionando 7-[(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridina (87 mg). MS: $[M+H]^+$ = 225

Procedimiento H5



7-[(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridina se yodó como en el Procedimiento A2 para proporcionar el yoduro deseado como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+$ = 351

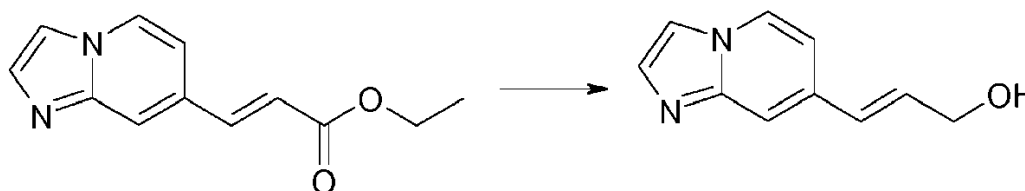
Procedimiento H6



1-(3-{7-[(E)-2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (86 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento B3d utilizando 3-yodo-7-[(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilo)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridina (170 mg, 0.49 mmol) y 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea. ¹H RMN (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8.74 (1H, d), 8.01 (3H, d), 7.77-7.66 (2H, m), 7.64-7.50 (4H, m), 7.45-7.32 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.01-3.89 (2H, m). MS: [M+H]⁺ = 441

Procedimiento G: Síntesis de Monómeros Adicionales.

Síntesis de (E)-3-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-prop-2-en-1-ol



El éster etílico del ácido (E)-3-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-acrílico (preparado de acuerdo con el Procedimiento H1 a H4 con acetato de trietilfosfeno, 519 mg, 2.4 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno/diclorometano (1:1, 12 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 3 ml). Después de 45 minutos, la reacción se transfirió a un baño de sal/hielo y se agregaron porciones adicionales de DIBAL hasta que se completó la reacción. La reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de metanol y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se añadió solución de hidróxido de sodio 2N. Esto se extrajo dos veces con diclorometano y los licores combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el monómero deseado (327 mg) como un sólido amarillo MS: [M+H]⁺ = 175

Sección X - Preparación de asociados de acoplamiento haloaromáticas

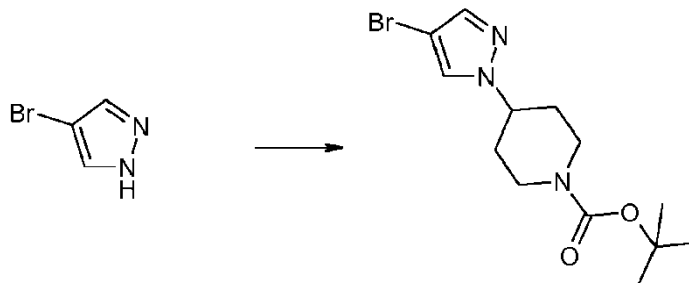
X1 - Preparación de 2-bromo-5-(tetrahydro-furan-2-il)-[1,3,4]tiadiazol



A 5-(tetrahydro-furan-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (0.5 g, 2.9 mmol) se añadió 48% de HBr (7 ml) y H₂O (7 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C usando un baño de hielo. Se añadió Cu(I)Br (0.42 g, 2.9 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de NaNO₂ (0.48 g, 10 mmol) en H₂O (18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 35 minutos. Se añadió una solución de bicarbonato saturado a la mezcla de reacción hasta que el pH=6, luego se extrajo con EtOAc,

se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto (0.5 g, 2.1 mmol). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235, 237$.

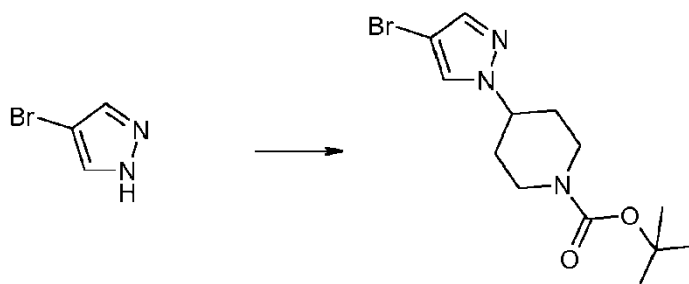
X2 - Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico



- 5 Se añadió hidruro de sodio (400 mg, 60% de dispersión, 10 mmol) a una solución en agitación de bromopirazol (1.47 g, 10 mmol) y éster tert-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (2.4 g, 8.6 mmol) en DMF seco (10 ml) a temperatura ambiente. Una vez que hubo cesado el desprendimiento de gas, la reacción se agitó y se calentó a 110°C bajo N_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 h antes de repartirla entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se lavó con agua H_2O (x2), salmuera (x1), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de sílice con un gradiente de EtOAc/éter de petróleo al 10-25% para dar un aceite incoloro (1.7 g, 5.15 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.48 (1H, s), 7.45 (1H, s), 4.45-4.07 (3H, m), 2.90 (2H, t), 2.12 (2H, d), 1.97-1.79 (2H, m), 1.50 (9H, s).
- 10

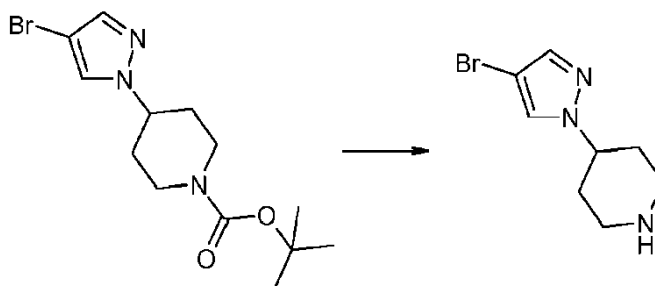
X3 - Preparación de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina

15 Etapa 1:



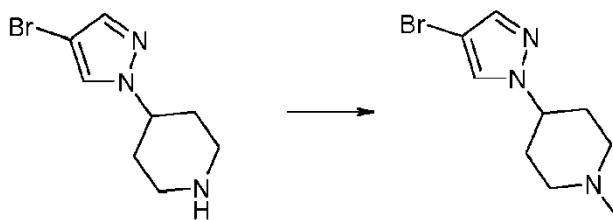
Preparado utilizando el procedimiento X2.

Etapa 2:



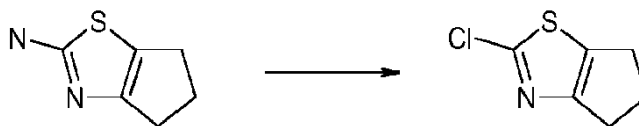
- 20 A una solución en agitación de éster tert-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (1.2 g, 3.6 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se sometió a partición entre $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3(\text{ac})$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x3) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (utilizando un cartucho de separación de fases) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido. (0.49 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.48 (1H, s), 7.46 (1H, s), 4.29-4.15 (1H, m), 3.27 (2H, d), 2.99-2.75 (2H, m), 2.16 (2H, d), 2.05-1.81 (2H, m).
- 25

Etapa 3:



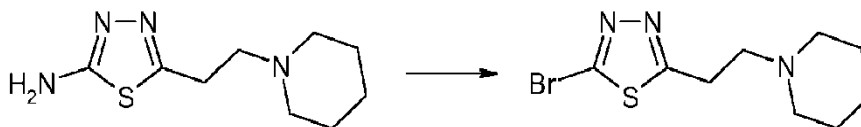
- 5 A una solución de 4-(4-bromopirazol-1-il)piperidina (480 mg, 2.09 mmol) y trietilamina (0.295 ml, 2.1 mmol) en DMF (4 ml) se añadió yoduro de metilo (2.1 ml de una solución 1.0M en DMF, 2.1 mmol) bajo una atmósfera inerte. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (260 mg), que se usó sin más purificación. 1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.47 (1H, s), 7.45 (1H, s), 4.16-4.04 (1H, m), 3.09-2.92 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.30- 2.10 (4H, m), 2.10-1.96 (2H, m).

X4 - Preparación de 2-cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol



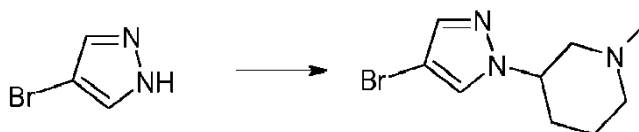
- 10 Se añadió 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol (230 mg, 1.64 mmol) a una solución de cloruro cúprico (260 mg, 1.97 mmol) y nitrito de tert-butilo (0.3 ml, 2.46 mmol) en MeCN (0.5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego a 65°C durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se sometió a partición entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el cloruro (140 mg), que se usó sin más purificación. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 160$.

15 X5 - Preparación de 1-[2-(5-bromo[1,3,4]tiadiazol-2-il)etil]piperidina



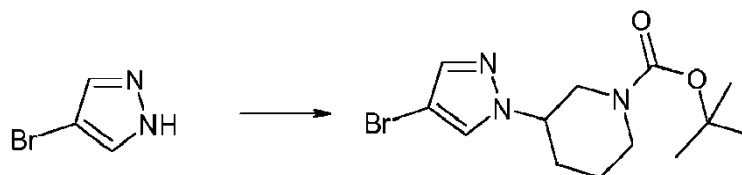
Preparado utilizando el método descrito en el procedimiento X1.

X6 - Preparación de 4-bromo-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol



- 20 Se añadió gota a gota DIAD (3.21 ml, 16.3 ml) a una solución de 4-bromopirazol (2.0 g, 13.6 mmol), 3-hidroxi-1-metilpiperidina (1.57 ml, 13.6 ml) y trifetilfosfina (4.3 g, 16.3 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo y las capas orgánicas se extrajeron en HCl 2N. La fracción acuosa se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo en acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (1.64 g), que se usó sin purificación. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244$.

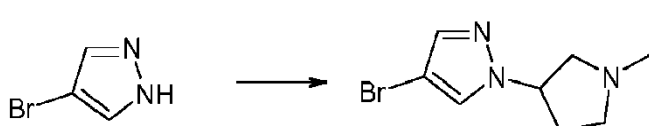
X7 - Preparación de 4-bromo-1-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-3-il)-1H-pirazol



- 30 Se añadió gota a gota DIAD (1.18 ml, 6.0 ml) a una solución de 4-bromopirazol (0.74 g, 5.0 mmol), 3-hidroxi-1-tert-butoxicarbonilpiperidina (1.00 g, 5.0 mmol) y trifetilfosfina (1.57 g, 6.0 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron

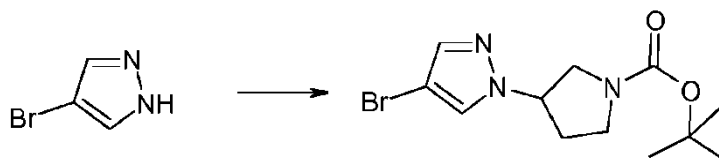
a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (1.46 g). MS: $[M+H]^+ = 332$.

X8 - Preparación de 4-bromo-1-(1-etilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol



5 Preparado como se describe en X3, usando N-tert-butoxicarbonilpirrolidina-3-metanosulfonato en el paso 1 y yoduro de etilo en el paso 3.

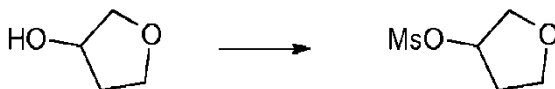
X9 - Preparación de 4-bromo-1-(1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol



10 Preparado como se describe en X3, usando N-tert-butoxicarbonilpirrolidina-3-metanosulfonato en el paso 1 y omitiendo el paso 3.

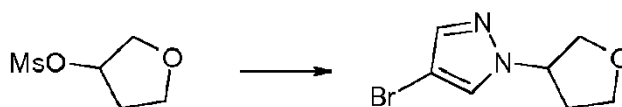
X10 - Preparación de 4-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol

Etapa 1:



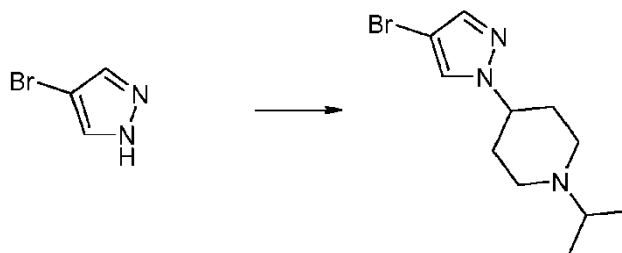
15 A una solución de 3-hidroxitetrahidrofurano (1.83 ml, 23 mmol) en DCM (35 ml) a 0°C se añadió trietilamina (5.06 ml, 36 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2.64 ml, 34 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron DCM (30 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto (4.54 g) en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional.

20 Etapa 2:



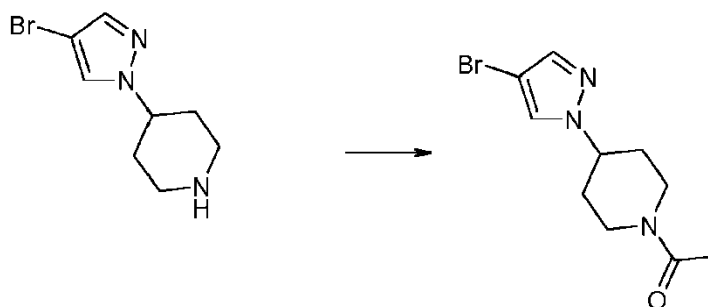
Preparado utilizando el método descrito en X3 Paso 1.

X11 - Preparación de 4-bromo-1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol



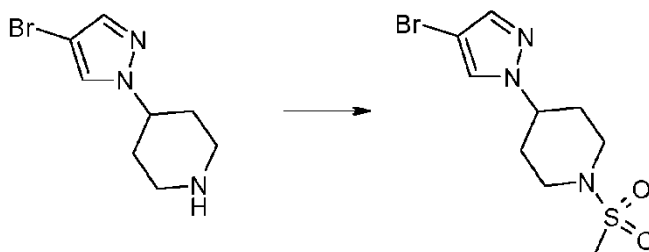
25 Preparado como se describe en X3, usando 2-yodopropano en el Paso 3.

X12- Preparación de 1-[4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanona



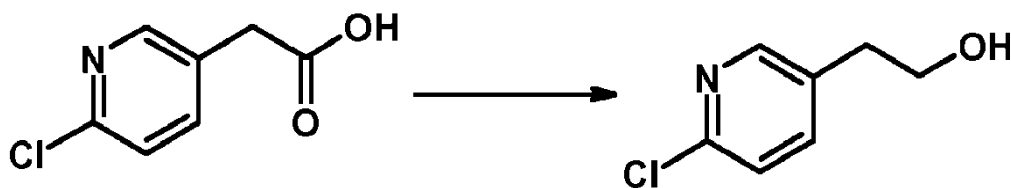
5 A una solución de hidrocloreto de 4-(4-bromopirazol-1-il)piperidina (300 mg, 1.13 mmol) en piridina (3 ml) se añadió anhídrido acético (0.107 ml, 1.13 mmol) en una atmósfera inerte. La reacción se agitó a 40°C, hasta que la reacción se completó, luego se evaporó a presión reducida y se volvió a evaporar con tolueno dos veces, luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (250 mg), que se usó sin purificación adicional MS: [M+H]⁺ = 272

X13- Preparación de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metanosulfonil-piperidina



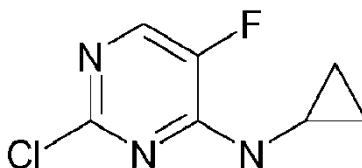
10 A una solución de hidrocloreto de 4-(4-bromopirazol-1-il)piperidina (380 mg, 1.43 mmol) en CH₃CN (10 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0.75 ml, 4.3 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.11 ml, 1.43 mmol), se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (380 mg), que se usó sin purificación adicional. 1H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.84 (1H, s), 7.50 (1H, s), 4.40-4.27 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.05-2.93 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.25-2.01 (4H, m).

15 X14 - 2-(6-cloro-piridin-3-il)-etanol



20 Al sólido (6-cloro-piridin-3-il)-acético (172 mg, 1 mmol) se añadió borano en THF (1M, 5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se calentó a 50°C durante 90 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2N, 8 ml) a la reacción y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la reacción se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. Los licorres orgánicos se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite amarillo (126 mg). Este material se usó como tal en la reacción de acoplamiento. MS: [M+H]⁺ = 158.

X15-Síntesis de (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-ciclopropil-amina

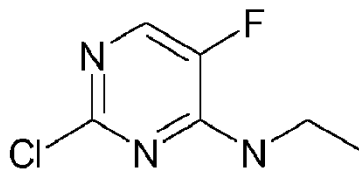


25 A 2,4 dicloro-5-fluoropiridina (1 g, 6 mmol) disuelto en CH₃CN (8 ml) enfriado en un baño de hielo, se agregó Et₃N (1.16 ml, 8.4 mmol) y ciclopropilamina (0.29 ml, 8.4 mmol) en CH₃CN (2 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2

horas, se añadió agua evaporada y la reacción se extrajo con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (0.92 g). MS: $[M+H]^+ = 188$

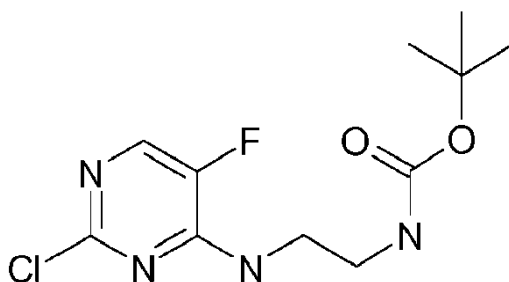
X16 - Síntesis de (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-etil-amina

5



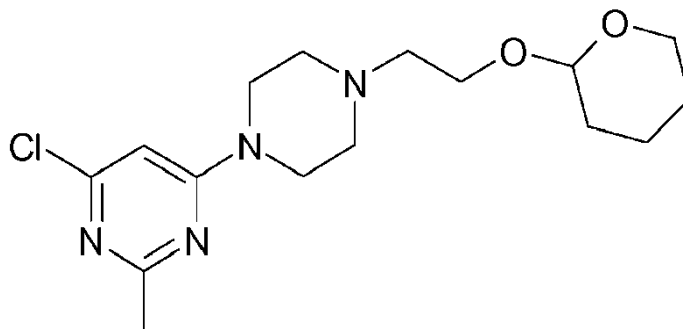
Mismo procedimiento que X15 usando etilamina

X17 - Síntesis del éster tert-butílico del ácido 2-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-etil]-carbámico



El mismo procedimiento que X15 usando carbamato de tert-butilo N-(2-aminoetilo)

10 X18 - Síntesis de 4-cloro-2-metil-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperazin-1-il]-pirimidina

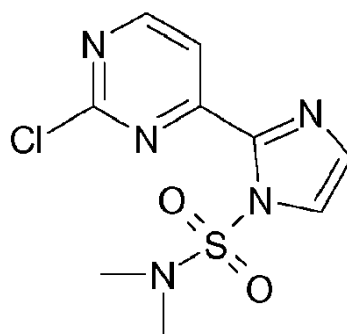


Al 4-(6-cloro-2-metil-4-pirimidinil)tetrohidro-1(2H)-pirinocarboxilato de tert-butilo (0.5 g, 1.6 mmol) se añadió HCl saturado en EtOAc, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se evaporó, se reevaporó con tolueno (2X) para dar el producto (0.34 g).

15 Al producto crudo en una mezcla de acetona/DMF (20 ml) se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (0.4 g, 1.9 mmol) y K_2CO_3 (0.4 g, 2.9 mmol) y se calentó a $60^\circ C$ durante 1 hora, con poca reacción, por lo tanto, se añadió pirano adicional (0.3 g) y K_2CO_3 (0.4 g) O/N calentado. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y H_2O , la capa orgánica se separó y se lavó con H_2O y salmuera. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto (340 mg).

20 MS: $[M+H]^+ = 341$.

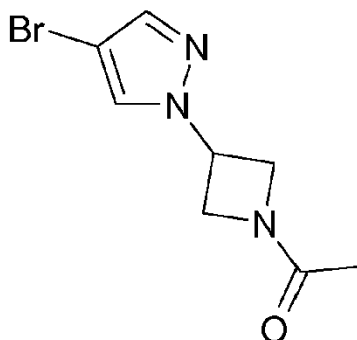
X19 - Síntesis del ácido 2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-imidazol-1-sulfónico dimetilamida



5 N-BuLi [2.5M en hexano] (4 ml, 10 mmol) añadido a -78°C a una solución de N,N-dimetil imidazol-1-sulfonamida (1.75 g, 10 mmol) en éter seco (60 ml), agitado durante 1 hora, el anión se transfirió a una suspensión de 2-cloropirimidina (1.48 g, 10 mmol) en éter (80 ml) manteniendo la temperatura a -30°C , la temperatura se llevó a 0°C y se mantuvo durante 30 minutos. La reacción se detuvo con AcOH (0.64 ml) y agua (0.1 ml), a la reacción se añadió THF (2 ml), luego DDQ (2.27 g) en THF (10 ml) y se agitó O/N. La reacción se diluyó con EtOAc, el sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con agua (3 veces), luego se enfrió con hielo al 0.5% de NaOH, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto (130 mg).

10 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228$.

X20 - Síntesis de 1-[3-(4-Bromo-pirazol-1-il)-azetidín-1-il]-etanona

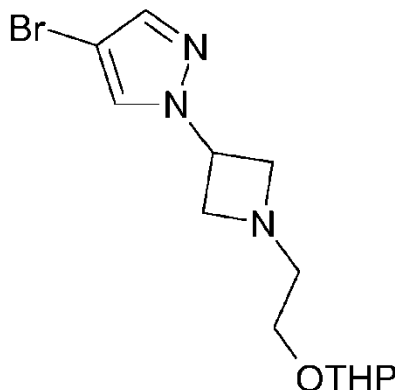


Preparado utilizando el procedimiento X10, paso 2, usando 1-boc-3-(hidroxi)azetidina, seguido del procedimiento X3.

15 A 1-azetidín-3-il-4-bromo-1H-pirazol hidrocloreto (0.3 g, 1.26 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) añadido ET_3N (0.47 ml) y cloruro de acetilo (0.107 ml, 1.5 mmol) agitado a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se reparte entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se lavó con agua H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (276 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246$.

X21 - Síntesis de 4-bromo-1-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-azetidín-3-il}-1H-pirazol



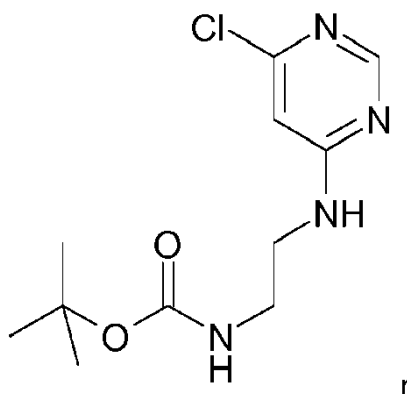
20

Preparado utilizando el procedimiento X10, paso 2, usando 1-boc-3-(hidroxi)azetidina, seguido del procedimiento X3.

5 A 1-azetidín-3-il-4-bromo-1H-pirazol hidrocloreto (0.3 g, 1.26 mmol) en CH₃CN (15 ml) se añadió K₂CO₃ (0.78 g, 5.6 mmol) seguido de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (0.205 ml, 1.5 mmol). La reacción fue calentada a reflujo O/N. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con EtOAc, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (380 mg).

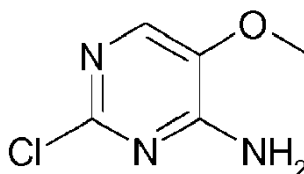
MS: [M+H]⁺ = 331

X22 - Síntesis del éster tert-butílico del ácido [2-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-etil]-carbámico



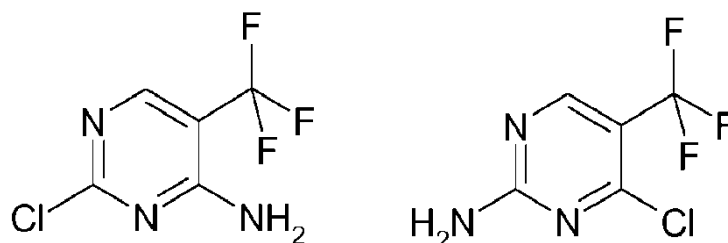
10 A 4,6-dicloropirimidina (0.533 g, 35.8 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió N-(2-aminoetil)carbamato de tert-butilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas. La reacción se concentró al vacío, los sólidos se trituraron con EtOAc/éter de petróleo. El filtrado que contenía el producto deseado se concentró y EtOAc y se añadió NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron y los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (414 mg). MS: [M+H]⁺ = 273

15 X23 - Síntesis de 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina



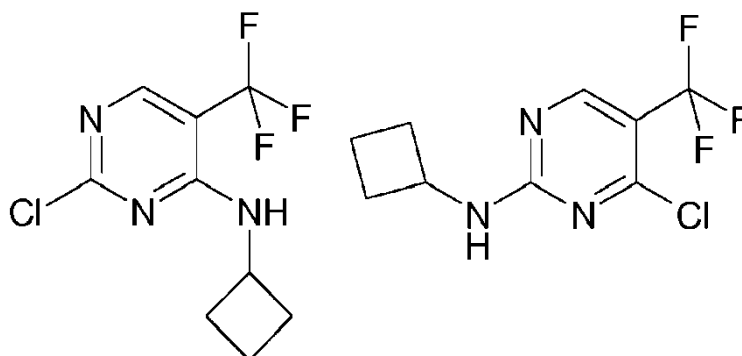
20 Una mezcla de 2,4 dicloro-5-metoxipirimidina (0.45 g, 2.5 mmol) y amoníaco en metanol (2N, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró entonces al vacío y se lavó con agua. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20-60%/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (211 mg). MS: [M+H]⁺ = 160

X24 - Síntesis de 2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamina y 4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamina



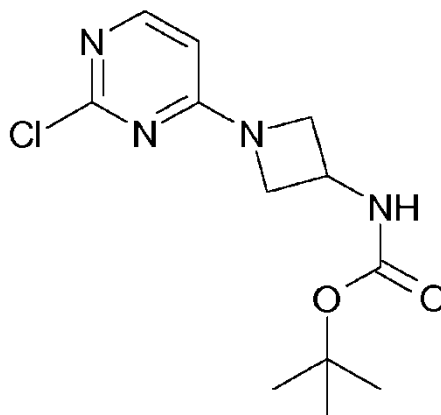
25 Se sintetizó como 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina usando 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina. Se aislaron ambos regioisómeros. 2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamina 1H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.32 (1H, s); 4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamina 1H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.46 (1H, s).

X25 - Síntesis de (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-ciclobutil-amina y (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclobutil-amina



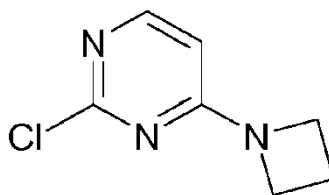
- 5 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (0.3 ml, 2.3 mmol) y ciclobutilamina (0.2 ml, 2.3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche en metanol (5 ml). Después de la adición de más amina (0.4 ml) y 4 horas, la reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con agua (x2) y salmuera, luego se secó (MgSO₄) y se concentró nuevamente. Se purificó por cromatografía en columna (0-20% de acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionando 2 regioisómeros como una mezcla (635 mg). MS: [M+H]⁺ = 252

X26 - Síntesis del éster tert-butílico del ácido [1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-carbámico



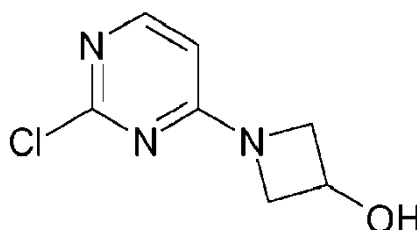
- 10 Se agitó una mezcla de éster tert-butílico del ácido azetidín-3-il-carbámico (635 mg, 3.4 mmol), 2,4-dicloropirimidina (500 mg, 3.4 mmol) y trietilamina (0.5 ml, 3.6 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0-40% acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionando 561 mg del compuesto del título. MS: [M+H]⁺ = 283/285

X27 - Síntesis de 4-azetidín-1-il-2-cloro-pirimidina



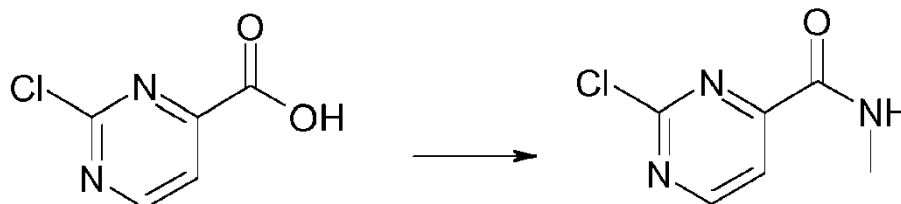
- 15 Preparado como éster tert-butílico del ácido [1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-carbámico usando hidrocloreuro de azetidina. MS: [M+H]⁺ = 170

X28 - Síntesis de 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-azetidín-3-ol



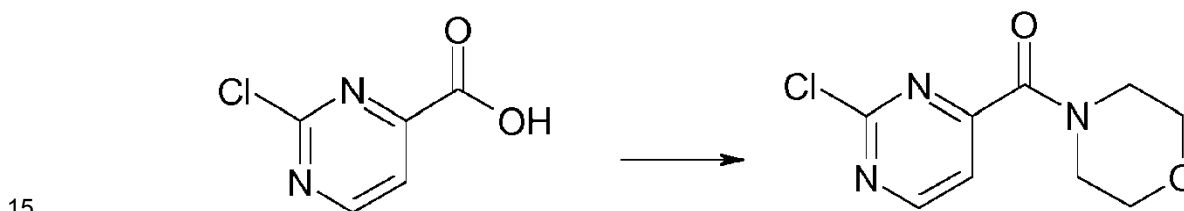
Preparado como éster tert-butílico del ácido [1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-azetidin-3-il]-carbámico usando hidrocloreto de azetidin-3-ol. MS: $[M+H]^+ = 186$

X29 - Síntesis de la metilamida del ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico



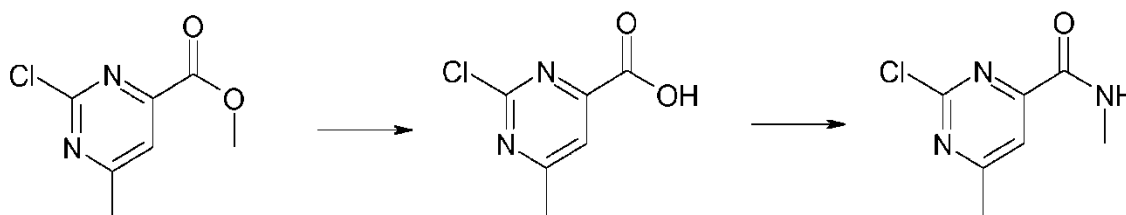
- 5 A una solución de ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico (200 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada en un baño de hielo/agua se añadió cloruro de oxalilo (0.7 ml) y dimetilformamida (3 gotas). La reacción fue incompleta después de 45 minutos, por lo que se añadió una porción adicional de cloruro de oxalilo (0.7 ml) y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante una hora más. A continuación, la reacción se concentró y al cloruro de ácido crudo se añadió piridina (0.1 ml) y hidrocloreto de metilamina (0.16 g, 1.9 mmol). Después de agitar durante 3 horas,
- 10 se añadió una porción adicional de ambos reactivos y la reacción se dejó agitar durante la noche. A la reacción se añadió una solución de bicarbonato diluida y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los licorres orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (150 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9.01 (1H, d), 8.99-8.88 (1H, m), 8.01 (1H, d), 2.83 (3H, d).

X30 - Síntesis de (2-cloro-pirimidin-4-il)-morfolin-4-il-metanona



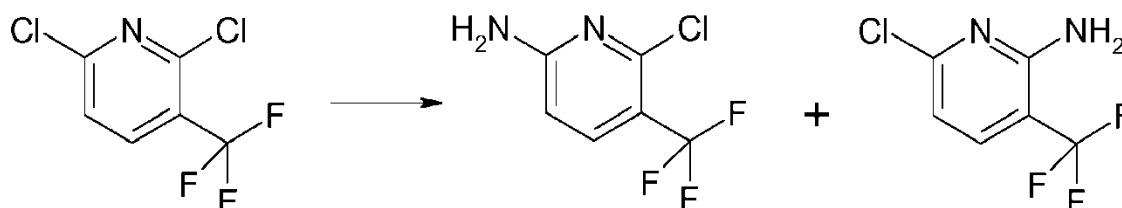
Preparado como metilamida del ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico. Producido como una mezcla pura al 50%.

X31 - Síntesis de (2-cloro-pirimidin-4-il)-morfolin-4-il-metanona



- 20 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (2.0 g, 10.7 mmol), gránulos de hidróxido de sodio (600 mg) y agua (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se acidificó luego con ácido clorhídrico 5N y se dejó reposar durante el fin de semana. La reacción se enfrió en hielo y se eliminó un material marrón por filtración al vacío. Los licorres se extrajeron con acetato de etilo y los licorres orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el intermedio ácido en forma de un sólido marrón (1.59 g). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 14.13 (1H, s), 7.95 (1H, s), 2.59 (3H, s). La amida se produjo de acuerdo con el método para
- 25 la preparación de metilamida del ácido 2-cloro-pirimidina-4-carboxílico. MS: $[M+H]^+ = 186$

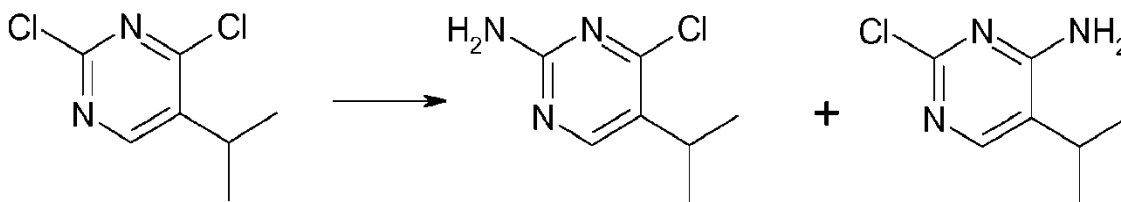
X32 - Síntesis de 6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 6-cloro-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina



Una mezcla de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-piridina (1.0 g, 4.6 mmol) y amoníaco (solución acuosa saturada '880', 0.6 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó en un tubo sellado en un microondas. Se agregó más amoníaco y la temperatura aumentó lentamente a 120 grados C hasta lograr ca. 90% de conversión (después de aproximadamente 2 horas). La reacción se dejó reposar durante la noche y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar los 2 regioisómeros. 6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (1H, d), 6.43 (1H, d), 5.47-4.30 (2H, m). -6-cloro-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina - 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.66 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.17 (2H, s).

5

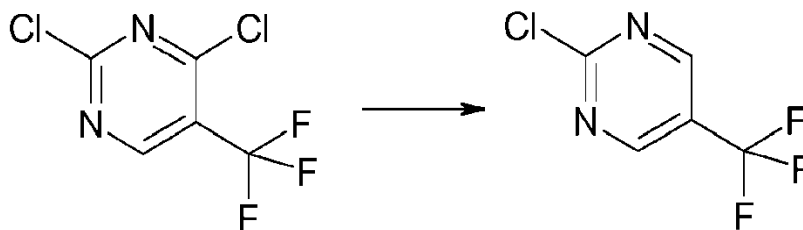
X33 - Síntesis de 4-cloro-5-isopropil-pirimidin-2-ilamina y 2-cloro-5-isopropil-pirimidin-4-ilamina



10

Preparado como 6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 6-cloro-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina utilizando 2,4-dicloro-5-isopropil-pirimidina como material de partida. 4-cloro-5-isopropil-pirimidin-2-ilamina 1H RMN (400 MHz, Me₂d₃-OD): 7.86 (1H, s), 2.92-2.78 (1H, m), 1.26 (6H, d). 2-cloro-5-isopropil-pirimidin-4-ilamina 1H RMN (400 MHz, Me₂d₃-OD): 8.15 (1H, s), 3.21-3.08 (1H, m), 1.27 (6H, d).

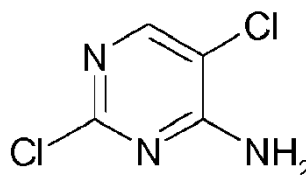
15 X34 - Síntesis de 2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina



20

2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (300 mg, 1.4 mmol), polvo de zinc (90 mg, 1.4 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) calentado a reflujo. Se añadió ácido acético (0.16 ml, 2.8 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota a la mezcla durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó durante 3 horas más y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de papel GF-A. Los licores se concentraron y se mojaron con diclorometano. La mezcla se lavó con una solución de bicarbonato diluida y luego se concentró al vacío, proporcionando un material crudo a partir del cual se produjo la molécula diana deseada.

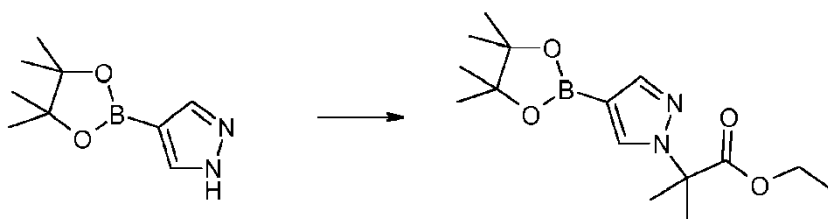
X35 - Síntesis de 2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamina



25 Una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (2.2 ml) en amoníaco 2M en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró entonces al vacío y el sólido resultante se lavó con agua. El residuo se trituró con metanol y el sólido se aisló por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (487 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.18 (1H, s).

Sección Y - Preparación de asociados de acoplamiento de ácido/éster borónico

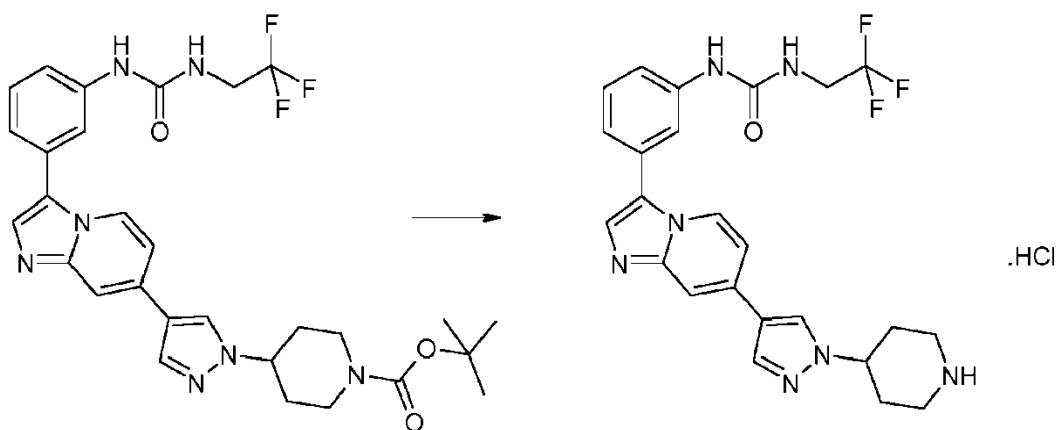
30 Y1 - Preparación del éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]propiónico



- 5 A una mezcla en agitación de 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.0 g, 25.8 mmol) y carbonato de cesio (12.6 g, 38.7 mmol) en DMF seco (50 ml) se añadió éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (5.5 g, 28.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C bajo N₂ durante 18 h, antes de dejar que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (x2) y salmuera (x1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Esto proporcionó el producto crudo como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa (4.7 g, 15.3 mmol).

Sección Z - Modificaciones generales

Procedimiento Z1a - Eliminación del grupo Boc

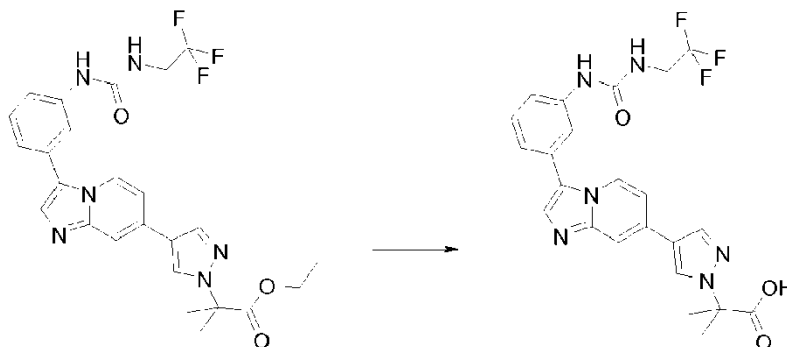


- 10 Se añadió HCl 4N (0.5 ml, 2 mmol) en dioxano a una suspensión en agitación de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-iduido]-fenil]-imidazo[1,2-a] piridin-7-il)-pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico (210 mg, 0.36 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y solución de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en una solución de HCl en MeOH (1 equiv), el disolvente se eliminó y el residuo se trituroó con Et₂O para dar un sólido de color crema (110 mg, 0.23 mmol). MS: [M+H]⁺ = 484.
- 15

Procedimiento Z1b - Eliminación alternativa del grupo Boc

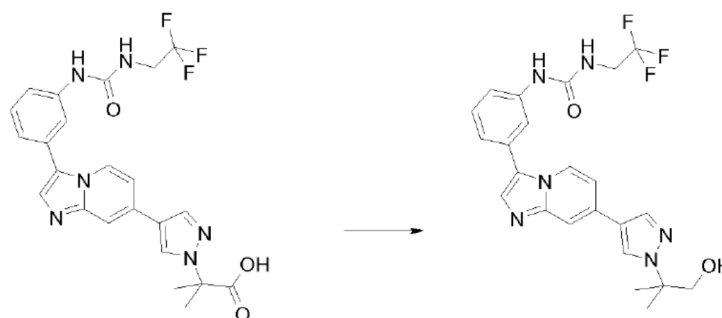
- 20 El compuesto protegido con Boc se puede disolver en DCM y tratar con ácido trifluoroacético. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa, luego todos los compuestos volátiles se eliminan al vacío para dejar el compuesto amino no protegido, que se puede purificar según sea necesario.

Procedimiento Z2 - Hidrólisis del éster



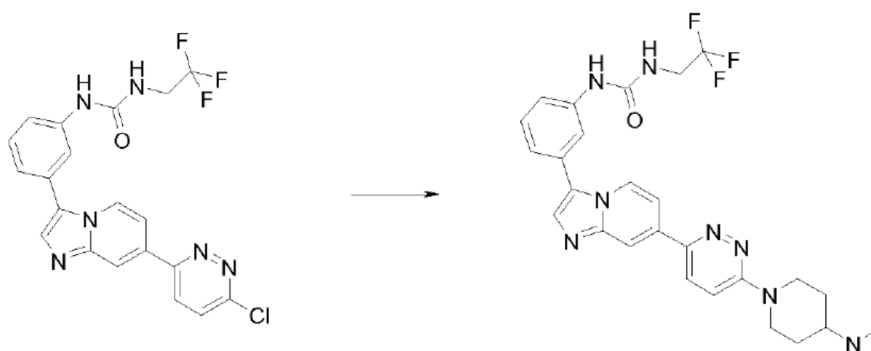
A una suspensión en agitación de éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirazol-1-il] propiónico (300 mg, 0.58 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió una solución de LiOH (70 mg, 2.9 mmol) en H₂O (1 ml). Se añadió MeOH (1 ml) para dar una solución homogénea, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió HCl 2N (1.5 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo acuoso se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, dando como resultado la formación de un sólido. La fracción líquida se decantó y el sólido se disolvió en MeOH. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (x1) y CH₂Cl₂ (x1). Las fracciones orgánicas se combinaron, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH para dar una espuma de color beige. Una porción de esta espuma (70 mg) se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido incoloro (33 mg). MS: [M+H]⁺ = 487.

Procedimiento Z3 – Reducción



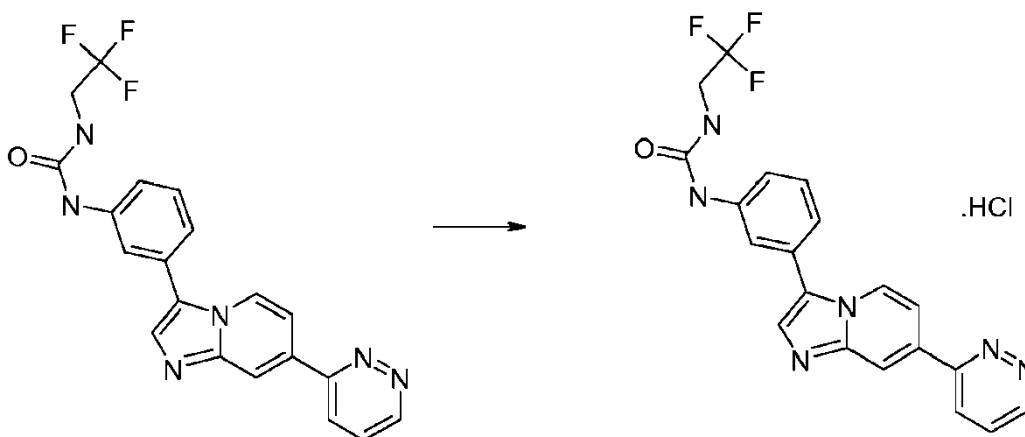
Se añadió borano-THF (1M en THF, 3 ml, 3 mmol) a una suspensión de ácido 2-Metil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido] fenil}imidazo [1,2-a]piridin-7-il)pirazol-1-il]propiónico (250 mg, 1.9 mmol) en THF (3 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego a 65°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua (1 ml), HCl 5N (1 ml) y MeOH (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con NaOH 1N y EtOAc. La mezcla se filtró y el sólido se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (28 mg) en forma de un sólido blanquecino. MS: [M+H]⁺ = 473.

Procedimiento Z4 – Alquilación



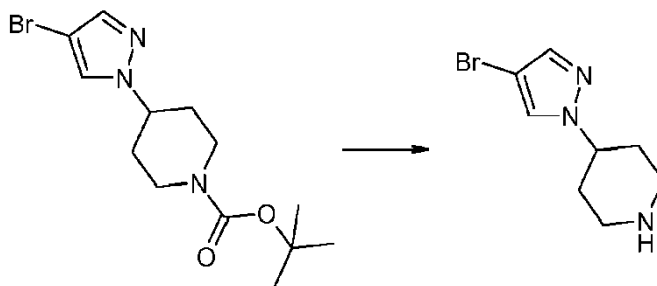
1-{3-[7-(6-Chloropiridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (20 mg, 0.04 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (8 mg, 0.05 mmol) se disolvieron en NMP (0.25 ml) y se calentaron en un microondas CEM Discover durante 10 minutos a 120°C, 30 minutos a 130°C y 60 minutos a 150°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se filtró. El sólido se redisolvió en MeOH/DCM, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (10 mg). MS: [M+H]⁺ = 539.

Procedimiento Z5 - Formación de sal hidrocioruro.



Una suspensión de 1-[3-(7-Piridazin-3-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (108 mg) en EtOAc (2 ml) se trató con EtOAc/HCl saturado y se agitó hasta que todo estaba en solución. La solución se concentró a presión reducida para dar el producto (112 mg). MS: $[M+H]^+ = 413$.

5 Hidrocloruro de 4-(4-bromopirazol-1-il)piperidina

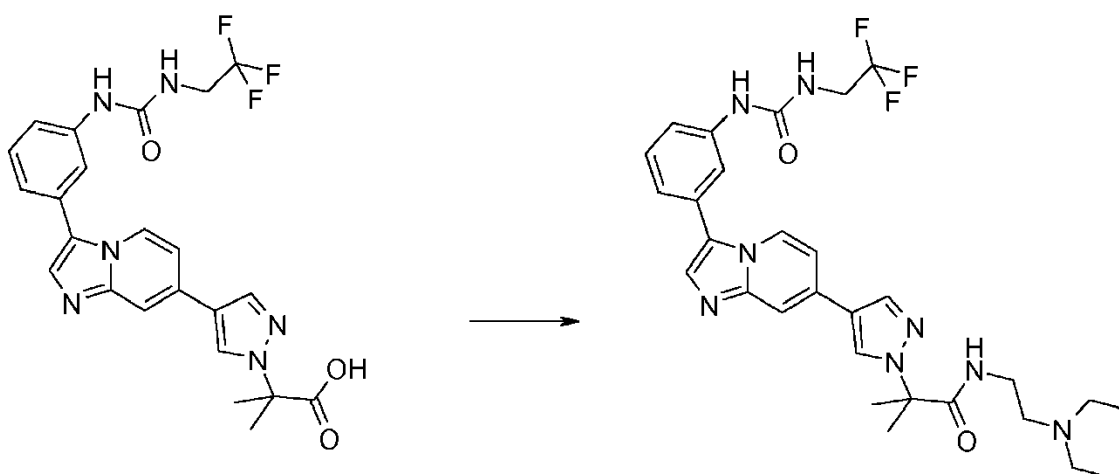


A éster tert-butilico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (1 g, 3 mmol) en ETOAc (4 ml) se añadió una solución sat. ETOAc en HCl (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y se evaporó nuevamente con tolueno para dar el producto (0.68 g), que se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+ = 230$

10

Procedimiento Z6 - Formación de amida

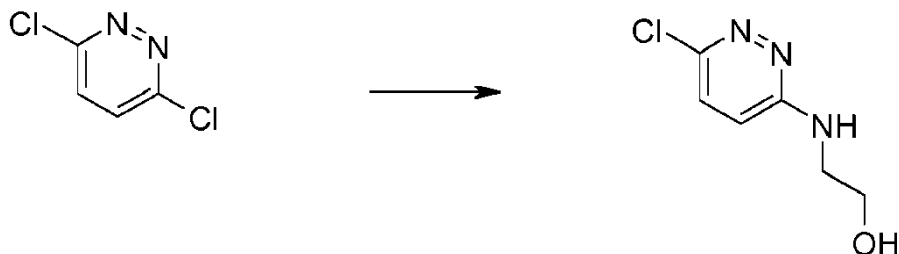
Preparación de N-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida



15 A una solución de ácido 2-metil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]propiónico (0.1 g, 0.2 mmol) en DMF (3 ml) EDAC agregado (0.043 g, 0.22 mmol), HOAt (0.031 g, 0.22 mmol) seguido de N,N-dietiletilendiamina (0.029 ml, 0.2 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó, luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional, se combinaron los

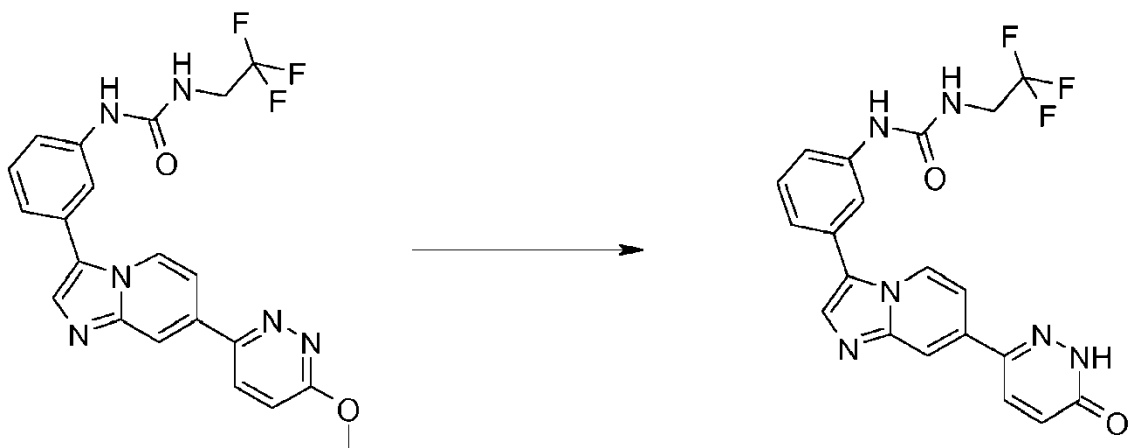
compuestos orgánicos, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (0.027 g) MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 585$

Procedimiento Z6a - Reacción SNAr



- 5 Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (500 mg; 3.35 mmol) y etanolamina (250 μl ; 1.25 equivalentes) en 1 ml de NMP se calentó a 120°C durante 20 minutos en un sintetizador de microondas CEM Discover. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y luego se extrajo con DCM (x2). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El material crudo se trituró con Et_2O , el sólido se recogió por filtración, se lavó con más Et_2O y se secó por succión para dar 80 mg del producto en forma de un sólido pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.34 (1H, d), 7.10 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.75 (1H, s), 3.58 (2H, d), 3.40 (2H, d).
- 10

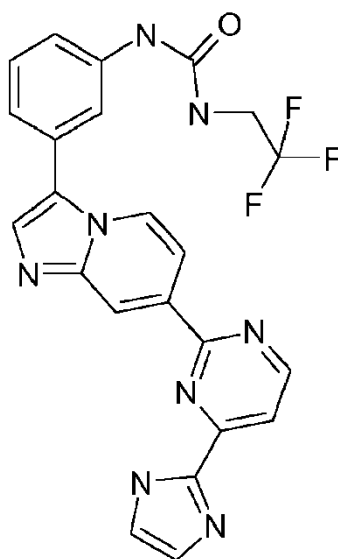
Procedimiento Z7 - O-desalquilación



- 15 Una solución de 1-{3-[7-(6-metoxi-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (40 mg; 0.09 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con yoduro de potasio (50 mg; 3.3 equivalentes), seguido de trimetilclorosilano (38 μl ; 3.3 equivalentes) y luego se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se trató con HCl 2M, se agitó durante 30 minutos y luego se evaporó. El residuo se sometió a partición entre DCM y NaHCO_3 sat., el sólido no disuelto se recogió por filtración, se lavó con agua, luego DCM y se secó por succión. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (35 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.50 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.24-8.12 (2H, m), 7.80 (2H, s), 7.58 (1H, d), 7.53-7.35 (3H, m), 7.25 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.02-3.88 (2H, m).

20 Z8 - Desprotección de sulfonamida

1-(3-{7-[4-(1H-Imidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea

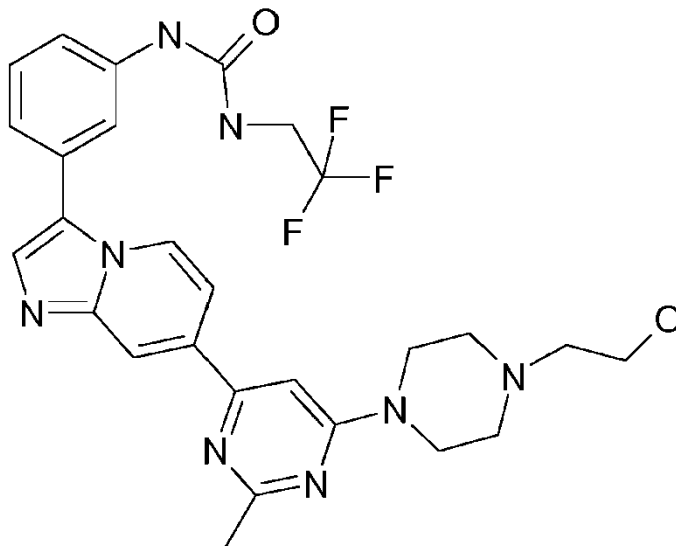


5 La dimetilamida del ácido 2-[2-(3-{3-[3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-4-il]-imidazol-1-sulfónico (140 mg, 0.23 mmol) disuelta en EtOH (5 ml) y MeOH (1 ml) tratado con HCl 2M (1 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (20 mg).

MS: [M+H]⁺ 479

Z9 - Desprotección de THP

1-[3-(7-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



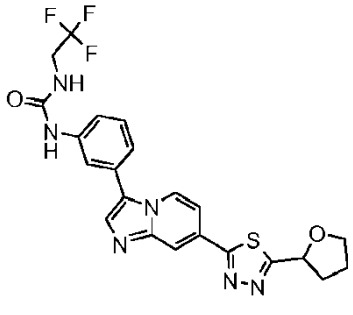
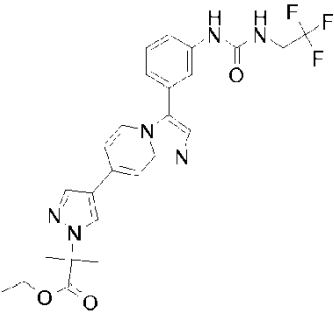
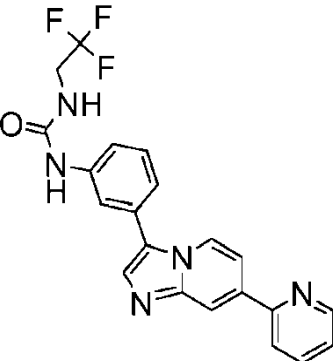
10 A 1-{3-[7-(2-Metil-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (150 mg) se trató con HCl saturado en EtOAc, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido precipitado se filtra y se lava con EtOAc. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa dos veces para dar el producto (30 mg) .MS: [M+H]⁺ = 555

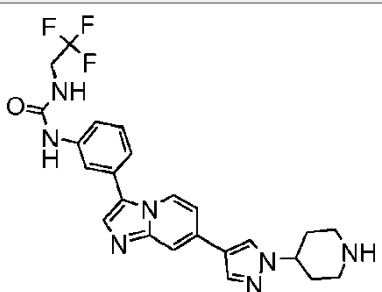
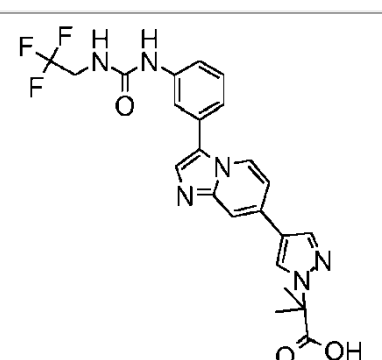
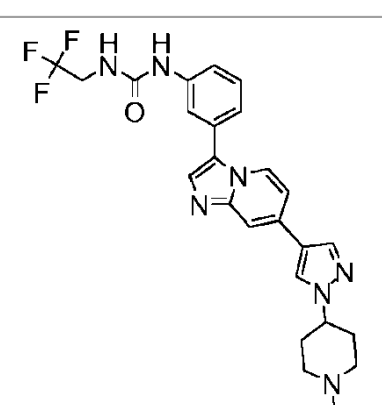
15 Ejemplos 1 a 13

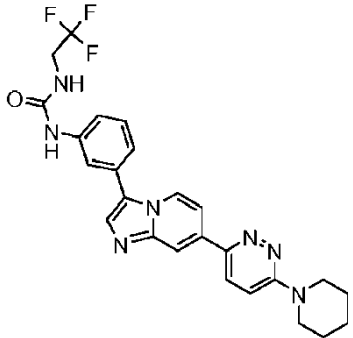
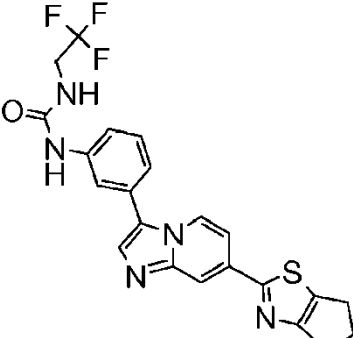
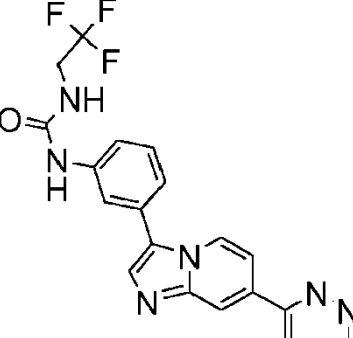
Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos descritos en la Tabla siguiente.

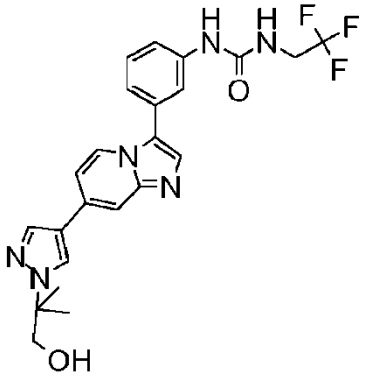
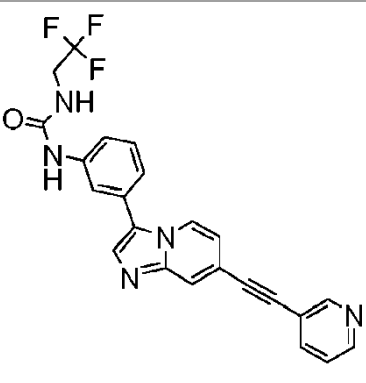
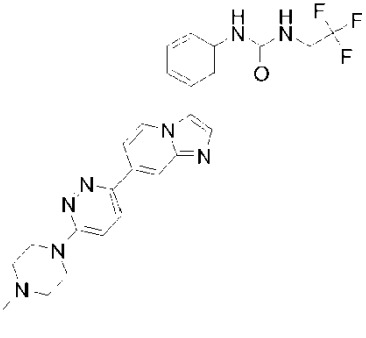
Todos los datos de MS son [M+H]⁺

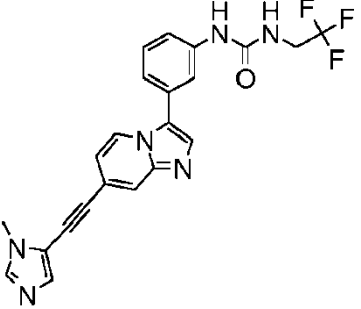
En los ejemplos a continuación, un "Ej. de Ref." indica un ejemplo de referencia

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimientos
1 Ej. de Ref	 <p>1-(3-{7-[5-(Tetrahidrofuran-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.00 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.28 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.55-7.44 (2H, m), 7.30 (1H, d), 6.89 (1H, t), 5.39 (1H, dd), 4.06-3.86 (4H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 2.21-2.11 (1H, m), 2.08-1.96 (2H, m).</p>	489	Ruta general B, procedimiento B3b que utiliza 2-bromo-5-(tetrahidrofuran-2-il)-[1,3,4] tiadiazol (X1)
2 Ej. de Ref.	 <p>éster etílico del ácido 2-Metil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirazol-1-il] propiónico</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.99-7.93 (1H, m), 7.80-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.25 (1H, dt), 6.85 (1H, t), 4.12 (2H, q), 4.01-3.89 (2H, m), 1.82 (6H, s), 1.15 (3H, t).</p>	515	Ruta general A, procedimiento A5a que utiliza éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il] propiónico (Y1)
3 Ej. de Ref.	 <p>1-[3-(7-Piridin-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.71 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.33-8.24 (1H, m), 8.05 (1H, d), 8.01-7.91 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	412	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-bromopiridina

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimientos
4 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(1-Piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreuro</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.42 (1H, s), 9.12 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 8.74-8.65 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.51 (2H, d), 7.34-7.25 (1H, m), 7.11 (1H, t), 4.62-4.52 (1H, m), 4.01-3.89 (2H, m), 3.53-3.20 (2H, m), 3.17-3.06 (2H, m), 2.35-2.14 (4H, m).</p>	484	Ruta general B, procedimiento B3c que utiliza éster tert-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (X2). Modificación Z1a
5 Ej. de Ref.	 <p>ácido 2-Metil-2-[4-(3-{3-(2,2,2-trifluoroetil) ureido}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirazol-1-il] propiónico</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (1H, s), 8.56-8.47 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.55-7.47 (1H, m), 7.47-7.36 (2H, m), 7.27 (1H, dd), 7.25-7.18 (1H, m), 4.00-3.87 (2H, m), 1.75 (6H, s).</p>	487	Ruta general A, procedimiento A5a que utiliza etil éster del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]propiónico (Y1). Modificación Z2
6 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.94 (1H, s), 8.53 (1H, dd), 8.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.92-7.85 (1H, m), 7.81-7.73 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.47-7.38 (2H, m), 7.28 (1H, dd), 7.25 (1H, dt), 6.84 (1H, t), 4.20-4.09 (1H, m), 4.02-3.89 (2H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.17-1.94 (6H, m).</p>	498	Ruta general B, procedimiento B3c utilizando 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metilpiperidina (X3)

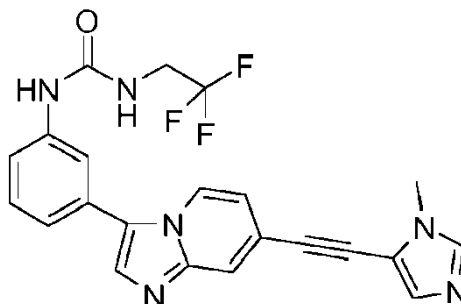
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimientos
7	 1-[3-[7-(6-piperidin-1-yl-piridazin-3-yl)-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.91 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.41 (1H,d),8.25(1H,s),8.16 (1H, dd), 8.03 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.40 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.87 (4H, s), 1.83 (6H, s).	496	Ruta general B, procedimiento B3d que utiliza 3-cloro-6-piperidin-1-ilpiridazina.
8 Ej. de Ref.	 1-[3-[7-(5,6-dihidro-4H-ciclopentataazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.64 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.83 (1H, t), 7.79 (1H, s), 7.59-7.53 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.45-7.39 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 3.96 (2H, q), 3.04 (2H, t), 2.93 (2H, t), 2.64-2.56 (2H, m).	458	Ruta general route B, procedimiento B3a usando 2-Cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopentatazol (X4)
9	 Hidrocloruro de 1-[3-(7-piridazin-3-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.41 (1H, dd), 9.01 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.63 (1H, dd), 8.38-8.29 (2H, m), 8.13-8.03 (2H, m), 7.61 (1H, t), 7.53-7.47 (1H, m), 7.44 (1H, d), 3.96 (2H, q).	413	Ruta general B, procedimiento B3d con 3-cloropiridazina e. Modificación general Z5.

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimientos
10 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.98 (1H, s), 8.53 (1H, dd), 8.46 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.92-7.90 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.48-7.38 (2H, m), 7.32 (1H, dd), 7.24 (1H, dt), 6.89 (1H, t), 4.99 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 3.62 (2H, d), 1.52 (6H, s).</p>	473	<p>Ruta general A, procedimiento A5a que utiliza el éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]propiónico (Y1). Modificación Z2. Modificación Z3</p>
11 Ej. de Ref.	 <p>1-[3-(7-Piridin-3-iletinimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.85 (1H, d), 8.81 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.19-8.06 (2H, m), 7.99 (1H, s), 7.73-7.52 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.43-7.28 (1H, m), 4.02-3.89 (2H, m).</p>	436	<p>Ruta general C. Procedimiento C2 con 2-etinilpiridina</p>
12	 <p>1-(3-{7-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.81-7.73 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.46-7.37 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.84-3.72 (4H, m), 2.63 (4H, t), 2.39 (3H, s).</p>	511	<p>Ruta general B, procedimiento B3d con 3-cloro-6-(4-metilpiperidin-1-il)piridazina.</p>

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimientos
13 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(3-Metil-3H-imidazol-4-iletinil)]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.58 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.83-7.73 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.44-7.35 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.84 (3H, s).</p>	439	Ruta general C. Procedimiento C2 con 1-metil-5-etinil-imidazol

Ejemplo 13B (Ej. de Ref.)

1-{3-[7-(3-Metil-3H-imidazol-4-iletinil)]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea dihidrocloruro

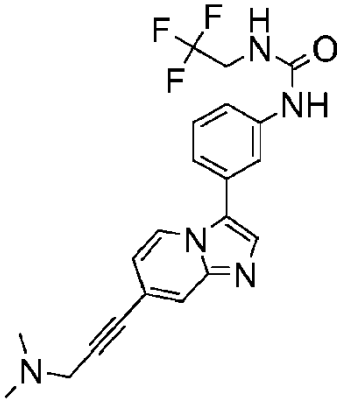
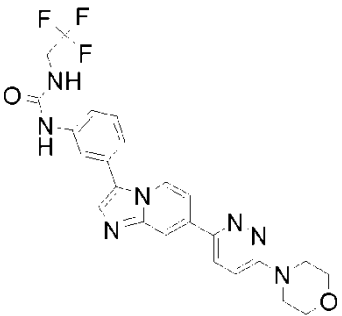
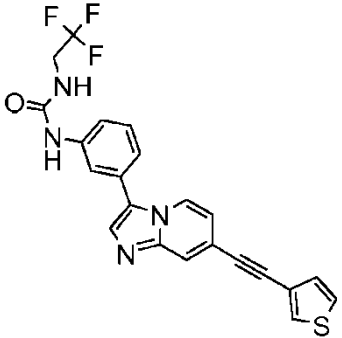


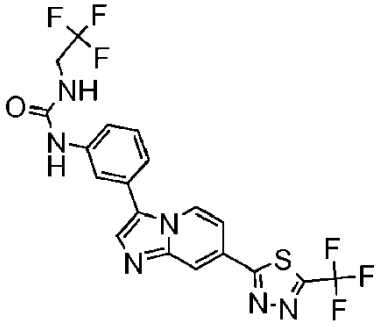
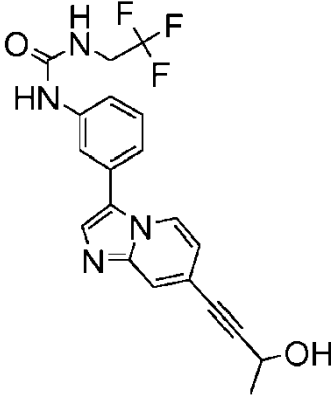
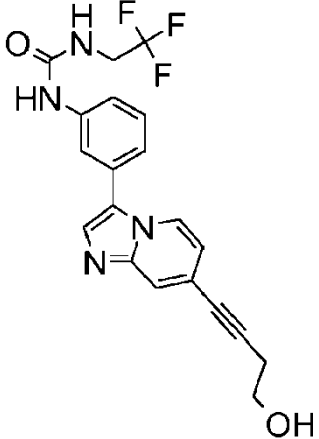
- 5 Una mezcla de 1-[3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (3.08 g, 8.3 mmol), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (1.78 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (5.43 g, 16.7 mmol) en DMSO seco (31 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N₂ (x3). Se añadió PdCl₂(PCy₃)₂ (185 mg, 0.25 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3), luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N₂ durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (65 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se mezcló con diclorometano (20 ml), se enfrió en hielo y se filtró para dar el compuesto del título (1.34 g, sólido amarillo).
- 10 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 7.87-7.74 (4H, m), 7.50 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.85 (3H, s). Una solución del compuesto del título en metanol (10 ml) se enfrió en hielo y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno saturado en acetato de etilo (15 ml). La mezcla se evaporó para dar
- 15 la sal de bis-HCl (1.59 g, espuma amarilla). 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.06 (1H, s), 8.88 (1H, d), 8.34-8.27 (2H, m), 8.08 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.47-7.35 (2H, m), 4.09 (3H, s), 3.96 (2H, q).

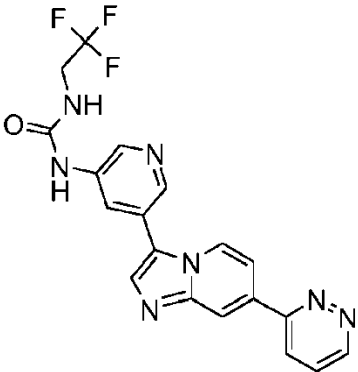
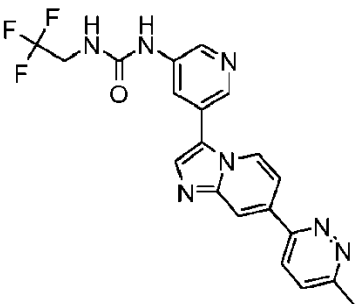
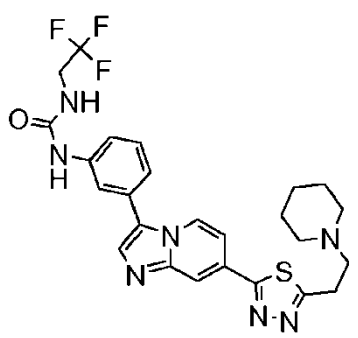
Ejemplos 14 a 114

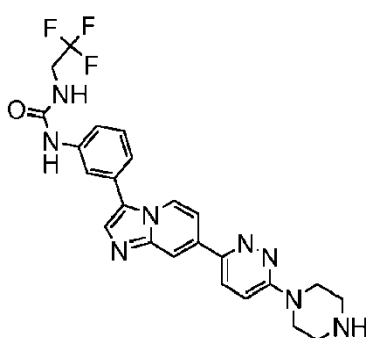
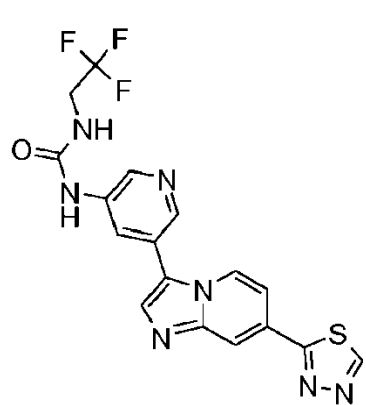
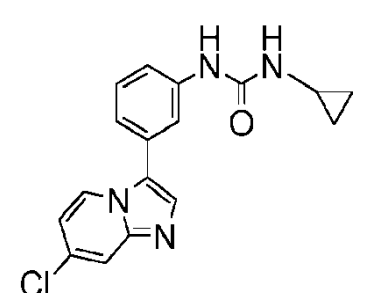
Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos descritos en la Tabla siguiente.

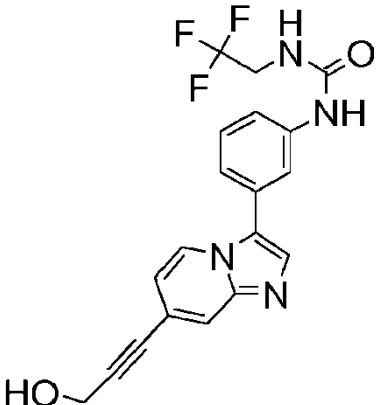
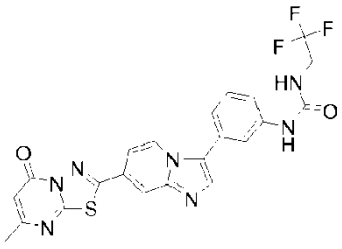
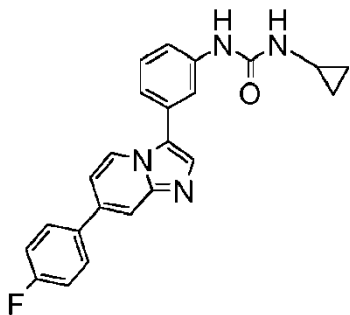
Todos los datos de MS son [M+H]⁺

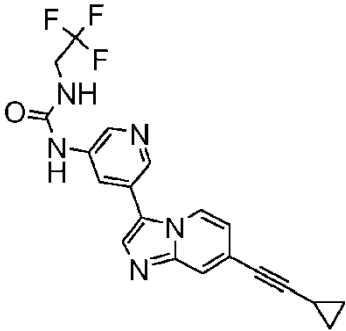
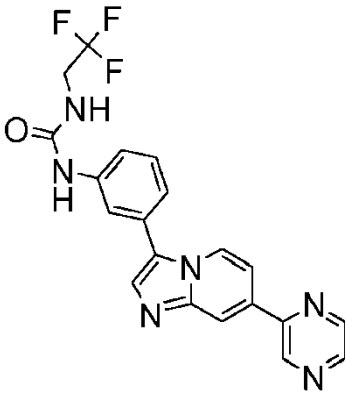
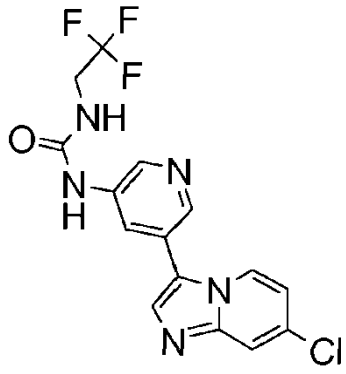
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
14 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-[7-(3-Dimetilaminoprop-1-inil)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.76 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.45-7.38 (1H, m), 7.38-7.25 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.60 (2H, s), 2.43 (6H, s).</p>	416	Ruta general C. Procedimiento C2 usando 1-dimetilamino-2-propino
15	 <p>1-(3-[7-(6-Morfolin-4-y-piridazin-3-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, dd), 8.10 (1H, t), 8.03 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.49-7.38 (2H, m), 4.03-3.92 (6H, m), 3.88 (4H, t).</p>	498	Ruta general B, procedimiento B3d que usa 3-cloro-6-morfolin-1-ilpiridazina.
16 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-[7-(3-tiofen-3-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.55 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.77 (1H, s), 7.77-7.72 (2H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 7.45-7.37 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.06 (1H, dd), 3.95 (2H, q).</p>	441	Ruta general C. Procedimiento C2 usando 3-etiniltiofeno

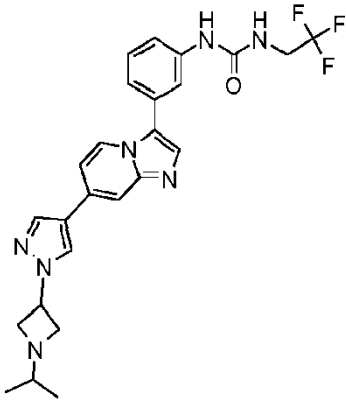
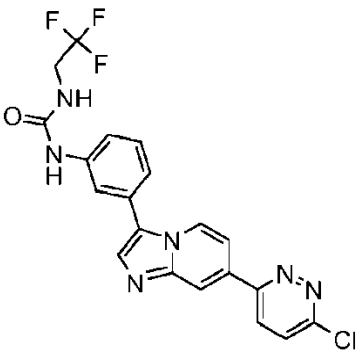
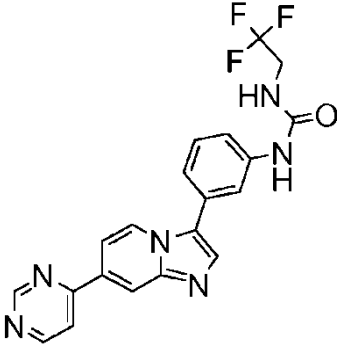
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
17 Ej. de Ref.	 <p>1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-{3-[7-(5-trifluorometil [1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il] fenil}urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.76 (1H, d), 8.40 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.89 (1H, t), 7.74 (1H, dd), 7.53 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.36 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	487	Ruta general B, procedimiento B3e con 2-cloro-5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol
18 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(3-Hidroxi-but-1-inil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.52 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.78 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.54-7.44 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.33-7.23 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 4.81-4.68 (1H, m), 3.95 (2H, q), 1.51 (3H, d).</p>	403	Ruta general C. Procedimiento C2 usando 3-hidroxi-but-1-ino
19 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(4-Hidroxi-but-1-inil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.49 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.67-7.59 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.01-6.90 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.78 (2H, t), 2.70 (2H, t).</p>	403	Ruta general C. Procedimiento C2 usando 4-hidroxi-but-1-ino

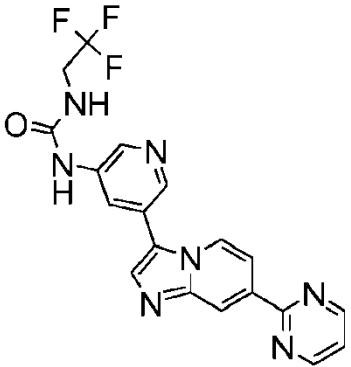
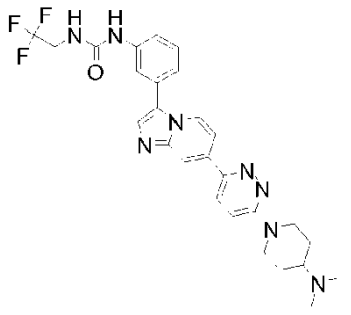
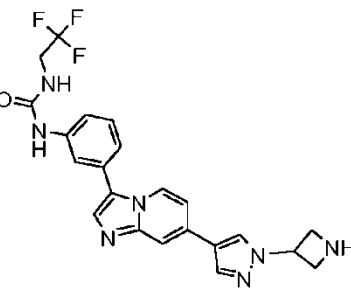
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
20 Ej. de Ref.	 <p>1-[5-(7-Piridazin-3-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.26 (1H, s), 9.41 (1H, dd), 9.04 (1H, d), 8.94 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.67-8.59 (2H, m), 8.50 (1H, d), 8.34-8.25 (1H, m), 8.04-7.94 (1H, m), 7.54 (1H, t), 4.06-3.92 (2H, m).</p>	414	Ruta general D. Procedimiento D2 con 3-cloropiridazina.
21 Ej. de Ref.	 <p>1-{5-[7-(6-metilpiridazin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.15 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.90 (1H, d), 8.79-8.74 (1H, m), 8.65 (1H, d), 8.63-8.58 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.47 (1H, t), 8.31-8.21 (1H, m), 7.94-7.85 (1H, m), 7.55-7.44 (1H, m), 4.05-3.92 (2H, m), 2.76 (3H, s).</p>	428	Ruta general D. Procedimiento D2 con 3-cloro-6-metilpiridazina
22 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[5-(2-piperidin-1-iletil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidroclicloruro</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.71 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.87 (2H, s), 7.66 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.54-3.45 (2H, m), 3.12-2.96 (2H, m), 2.96-2.68 (4H, m), 1.83-1.70 (4H, m), 1.67-1.54 (2H, m).</p>	530	Ruta general B. Procedimiento B3b usando 1-[2-(5-bromo[1,3,4]tiadiazol-2-il)etil]piperidina (X5)

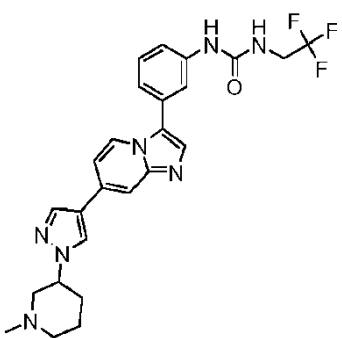
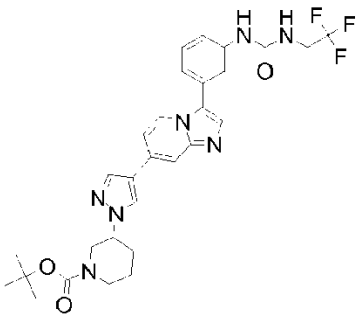
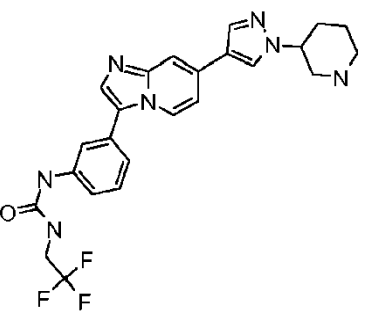
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
23	 <p>1-{3-[7-(6-Piperazin-1-ilpiridazin-3-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetilo) trifluoroacetato de urea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.91 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.32-8.18 (3H, m), 8.04 (1H, s), 7.64-7.52 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.41 (1H, d), 4.10 (4H, t), 3.96 (2H, q), 3.44 (4H, t).</p>	497	Ruta general B. Procedimiento B3b usando 3-cloro-6-piperidin-1-ilpiridazina
24 Ej. de Ref.	 <p>1-[5-(7-[1,3,4]Tiadiazol-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9.71 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.23 (1H, t), 8.04 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 4.04-3.90 (2H, m).</p>	420	Ruta general D. Procedimiento D2 con 2-bromo[1,3,4]tiadiazol.
25 Ej. de Ref.	 <p>1-[3-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-ciclopropilurea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.49 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.49-7.36 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.05 (1H, dd), 6.49 (1H, s), 2.61-2.53 (1H, m), 0.70-0.59 (2H, m), 0.47-0.38 (2H, m).</p>	327	Ruta general E. Pasos E1 - E4.

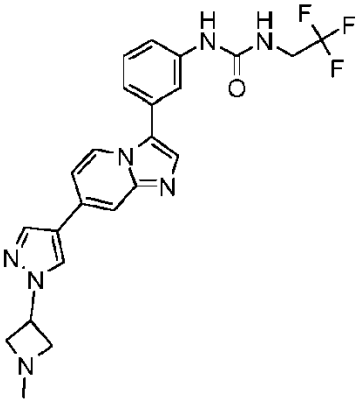
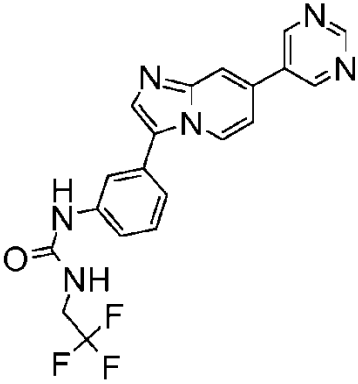
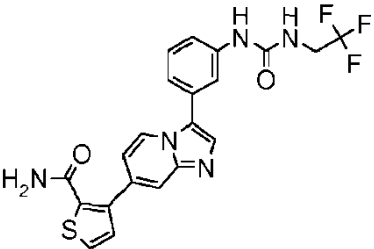
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
26 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(3-hidroxi-prop-1-ynil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.53 (1H, d), 7.85-7.78 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 4.47 (2H, s), 3.95 (2H, q).</p>	389	Ruta general C. Procedimiento C2 usando alcohol propargílico
27 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(7-Metil-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.05 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.61-7.52 (2H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.31 (1H, d), 6.96-6.90 (1H, m), 6.39-6.33 (1H, m), 4.00-3.90 (2H, m), 2.33 (3H, s).</p>	500	Ruta general B. Procedimiento B3b con 2-bromo-7-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
28 Ej. de Ref.	 <p>1-ciclopropil-3-{3-[7-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (1H, d), 8.50 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.97-7.87 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.40-7.29 (3H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 6.48 (1H, s), 2.62-2.53 (1H, m), 0.71-0.60 (2H, m), 0.48-0.39 (2H, m).</p>	387	Ruta general E.

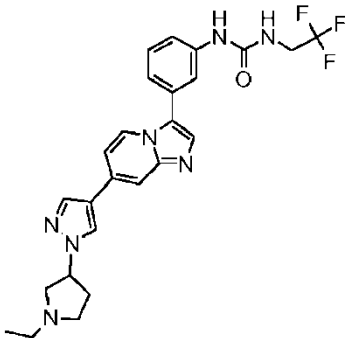
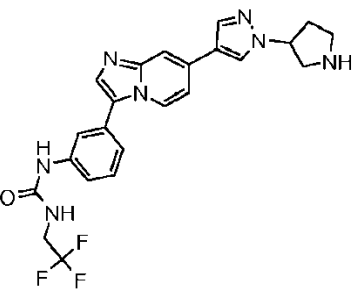
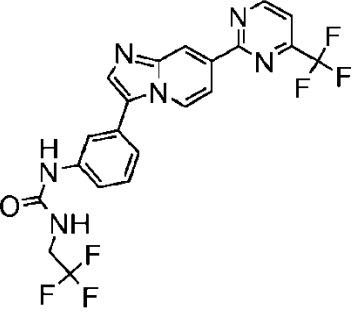
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
29 Ej. de Ref.	 <p>1-[5-(7-ciclopropiletil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.16 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.19-8.12 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.07 (1H, t), 6.90 (1H, dd), 4.02-3.90 (2H, m), 1.66-1.57 (1H, m), 1.00-0.89 (2H, m), 0.86-0.76 (2H, m)</p>	400	<p>Ruta general C. Procedimiento C1 utilizando 1-[5-(4,4,5,5-Tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (como se describe en el Procedimiento D4). Procedimiento C2 utilizando ciclopropil etino.</p>
30	 <p>1-[3-(7-Pirazin-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.28 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.41 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.82-7.74 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	413	<p>Ruta general B. Procedimiento B3a con 2-bromopirazina.</p>
31 Ej. de Ref.	 <p>1-[5-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.18-9.11 (1H, m), 8.65 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.17 (1H, t), 7.89 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.12-7.00 (2H, m), 4.02-3.90 (2H, m).</p>	370	<p>Ruta General A. Procedimiento A1, A2. Procedimiento A3 utilizando 1-[5-(4,4,5,5-Tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (como se describe en el Procedimiento D4).</p>

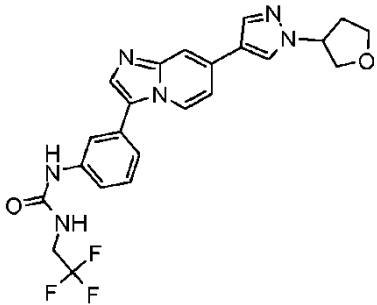
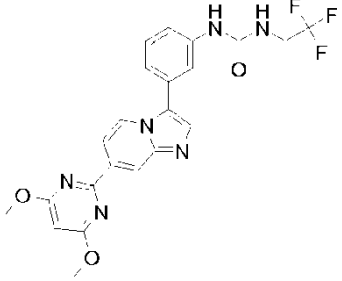
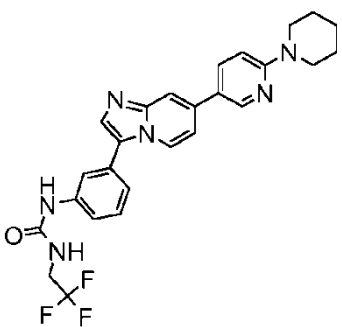
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
32 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[1-(1-Isopropilazetidín-3-il)-1H-pirazól-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.56 (1H, dd), 8.36 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.82 (1H, t), 7.78 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, ddd), 7.31 (1H, dt), 7.28 (1H, dd), 5.06 (1H, quinteto), 3.95 (2H, q), 3.91-3.83 (2H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 2.71-2.61 (1H, m), 1.05 (6H, d).</p>	498	Ruta general B. Procedimiento B3a que utiliza hidrocloreto de 4-bromo-1-(1-isopropilazetidín-3-il)-1H-pirazól (sintetizado por el procedimiento X3 que utiliza 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(metanosulfonil oxo)azetidina en el paso 1 y 2-yodopropano en el paso 3)
33	 <p>1-{3-[7-(6-Cloropiridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.06 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.55-7.42 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.96 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m).</p>	447	Ruta general B. Procedimiento B3d usando 3,6-dicloropiridazina.
34	 <p>Hidrocloreto de 1-[3-(7-pirimidin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.41 (1H, d), 9.05 (1H, d), 8.98 (1H, d), 8.86 (1H, s), 8.36-8.33 (1H, m), 8.33-8.27 (2H, m), 8.08 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.51-7.45 (1H, m), 7.43 (1H, dd), 3.96 (2H, q).</p>	413	Ruta general B. Procedimiento B3d con 4-cloropiridina. Modificación general Z5.

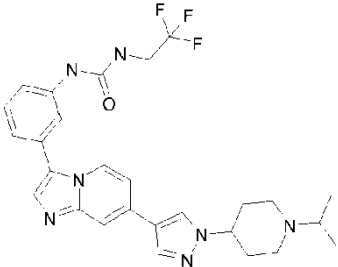
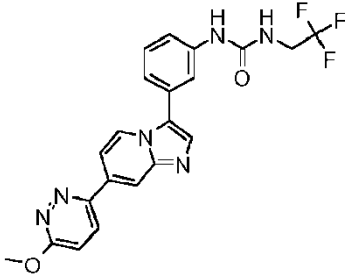
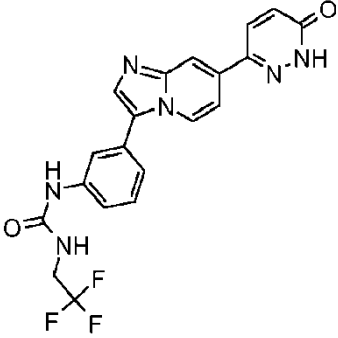
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
35 Ej. de Ref.	 <p>Hidrocloruro de 1-[5-(7-pirimidin-2-il-imidazo [1,2-a]piridin-3-il)piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 9.32 (1H, d), 9.12-9.00 (4H, m), 8.93 (1H, s), 8.89 (1H, d), 8.65 (1H, dd), 8.59 (1H, s), 7.61 (1H, t), 4.01 (2H, q).</p>	414	Ruta general D. Procedimiento D2 con 2-cloropirimidina. Modificación general Z5.
36	 <p>1-(3-{7-[6-(4-Dimetilaminopiperidin-1-il)piridazin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreuro.</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7.83 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.04 (1H, s), 6.99-6.89 (2H, m), 6.68 (1H, t), 6.64-6.55 (2H, m), 6.51 (1H, d), 4.05 (6H, s), 3.94-3.79 (2H, m), 3.15 (2H, q), 2.76-2.63 (1H, m), 2.28 (2H, t), 1.48-1.34 (2H, m), 1.05-0.83 (2H, m).</p>	539	Ruta general B. Procedimiento B3d usando 3,6-dicloropiridazina. Modificación general Z4. Modificación general Z5.
37 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea</p>	<p>¹H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.54 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 5.39-5.29 (1H, m), 4.18 (2H, t), 4.06-3.98 (2H, m), 3.98-3.89 (2H, m).</p>	456	Ruta general B. Procedimiento B3a con trifluoroacetato de 4-bromo-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol.

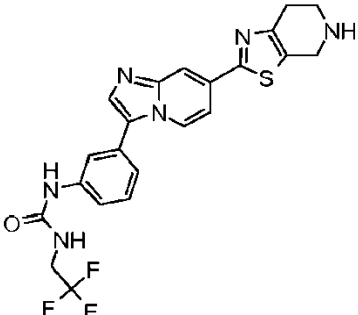
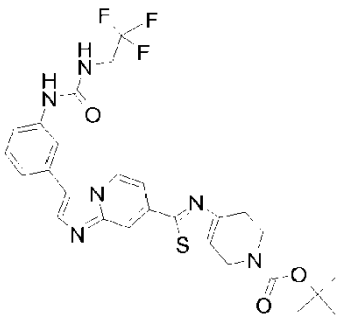
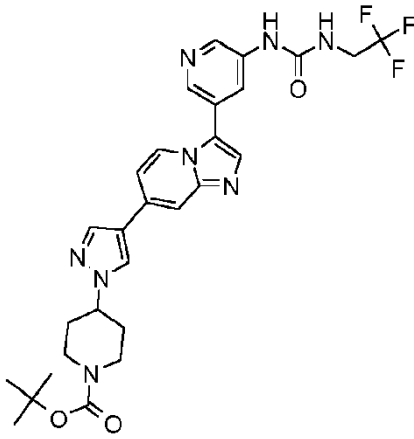
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
38 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[1-(1-Metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.94 (1H, d), 9.44-9.37 (1H, m), 8.85 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.46-8.39 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.80-7.72 (1H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.35-7.27 (1H, m), 7.10 (1H, t), 4.87-4.77 (1H, m), 4.61 (1H, dd), 4.02-3.87 (3H, m), 3.81-3.81 (3H, m), 3.16-3.06 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.68 (2H, d), 2.56-2.46 (20H, m), 2.09-1.90 (2H, m).</p>	498	Ruta general B. Procedimiento B3a que utiliza 4-bromo-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol (X6). Modificación general Z5.
39 Ej. de Ref.	 <p>éster tert-butílico del ácido 3-[4-(3-{3-(2,2,2-Trifluoroetil)ureido}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico Formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.10-8.01 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.37-7.33 (1H, m), 7.31 (1H, d), 4.38-4.21 (2H, m), 4.04-3.89 (3H, m), 3.43-3.34 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.32-2.10 (2H, m), 1.90 (1H, s), 1.74-1.57 (1H, m), 1.49 (9H, s).</p>	584	Ruta general B. Procedimiento B3a con 4-bromo-1-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-3-il)-1H-pirazol (X7).
40 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(1-Piperidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.57 (1H, s), 8.57-8.47 (2H, m), 8.30 (3H, s), 8.15-8.09 (1H, m), 7.93-7.86 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.22 (1H, d), 4.32-4.24 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.31 (1H, d), 2.98 (1H, d), 2.91 (1H, s), 2.61-2.54 (1H, m), 2.17 (1H, d), 1.95 (1H, d), 1.79 (1H, d), 1.60 (1H, d).</p>	484	Ruta general B. Procedimiento B3a con 4-bromo-1-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-3-il)-1H-pirazol (X7). Modificación Z1a.

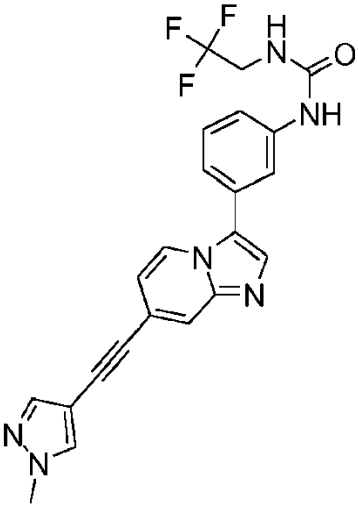
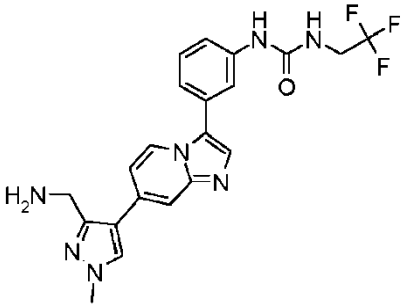
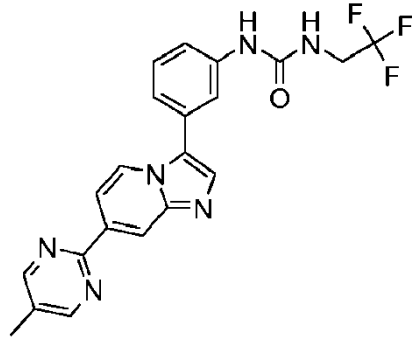
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
41 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 790 727 880">1-(3-{7-[1-(1-Metil-azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 584 1003 880">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.03-7.90 (3H, m), 7.61-7.50 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.35 (1H, d), 5.49 (1H, quinteto), 4.82-4.70 (2H, m), 4.70-4.56 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.15 (3H, s).</p>	470	Ruta general B. Procedimiento B3a utilizando hidrocloreto de 4-bromo-1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol.
42	 <p data-bbox="284 1346 727 1435">Hidrocloreto de 1-[3-(7-pirimidin-5-il-imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)urea</p>	<p data-bbox="746 1200 1003 1435">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.25 (2H, s), 9.22 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	413	Ruta general B. Procedimiento B3d usando 5-bromopirimidina; procedimiento Z5
43 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1776 727 1865">Amida del ácido 3-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-tiofeno-2-carboxílico hidrocloreto</p>	<p data-bbox="746 1626 1003 1861">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.85-8.77 (1H, m), 8.22-8.16 (1H, m), 8.10-7.99 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.61-7.53 (1H, m), 7.46 (1H, dd), 7.43-7.35 (2H, m), 4.02-3.89 (2H, m).</p>	460	Ruta general B. Procedimiento B3c con 3-bromotiofeno-2-carboxamida; procedimiento Z5

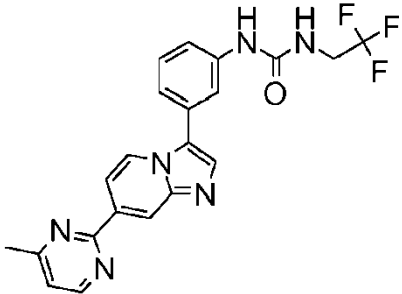
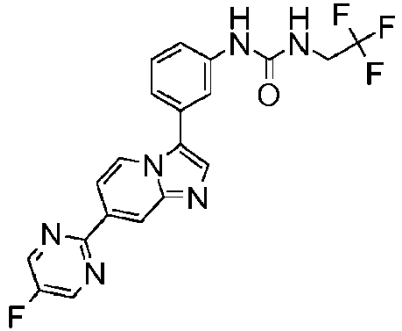
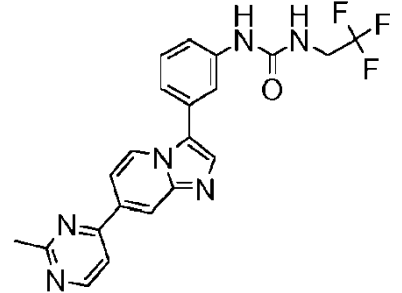
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
44 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 728 730 817">1-(3-{7-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 369 1005 817">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.71-7.59 (1H, m), 7.55-7.41 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 5.12-4.99 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.25 (1H, dd), 3.18-2.98 (2H, m), 2.98-2.84 (1H, m), 2.84-2.64 (2H, m), 2.62-2.46 (1H, m), 2.43-2.23 (1H, m), 1.23 (3H, t).</p>	498	Ruta general B. Procedimiento B3a que utiliza 4-bromo-1-(1-etilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol (X8).
45 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1220 730 1310">1-{3-[7-(1-Pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 862 1005 1310">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.51 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.59-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 5.09-4.97 (1H, m), 4.86 (7H, s), 4.04-3.78 (2H, m), 3.65-3.57 (1H, m), 3.57-3.33 (3H, m), 3.17-3.03 (1H, m), 2.67 (1H, s), 2.51-2.19 (2H, m), 1.99-1.68 (1H, m).</p>	470	Ruta general B. Procedimiento B3a con 4-bromo-1-(1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol (X9). Modificación general Z1a.
46	 <p data-bbox="284 1691 730 1780">1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-{3-[7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo}urea hidrocloreto</p>	<p data-bbox="746 1355 1005 1780">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.35 (1H, d), 9.04 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.54 (1H, dd), 8.31 (1H, s), 8.09-7.96 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.53-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q).</p>	481	Ruta general B. Procedimiento B3d usando 2-bromo-4-trifluorometilpirimidina; procedimiento Z5

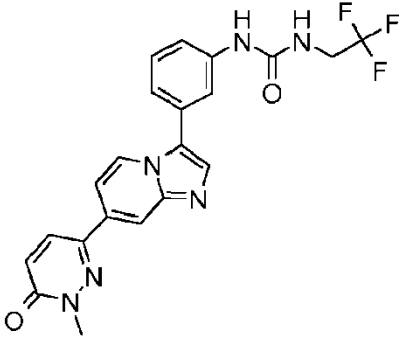
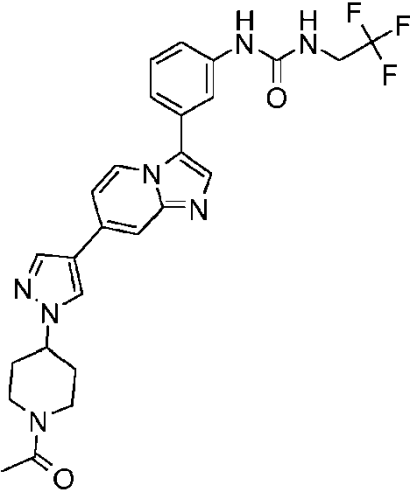
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
47 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[1-(Tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.74 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.57 (1H, t), 7.49-7.41 (1H, m), 7.38 (1H, d), 5.20-5.11 (1H, m), 4.19 (1H, q), 4.15-4.05 (2H, m), 4.03-3.89 (3H, m), 2.63-2.52 (1H, m), 2.48-2.36 (1H, m), 0.95-0.87 (1H, m).</p>	471	Ruta general B. Procedimiento B3c que utiliza 4-bromo-1-(tetrahydrofurano -3-il)-1H-pirazol (X10); procedimiento Z5
48	 <p>1-{3-[7-(4,6-Dimetoxi-pirimidin-2-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro) etil)urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97-8.87 (2H, m), 8.49 (1H, dd), 8.26 (1H, s), 8.06 (1H, t), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 6.27 (1H, s), 4.14 (6H, s), 3.96 (2H, q).</p>	473	Ruta general B. Procedimiento B3d utilizando 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina.
49 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)urea Hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.52 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.83 (1H, t), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.45-7.37 (1H, m), 7.32 (2H, dd), 6.94 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.70-3.61 (4H, m), 1.79-1.64 (6H, m).</p>	495	Ruta general A, procedimiento A5b utilizando 5'-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; procedimiento Z5

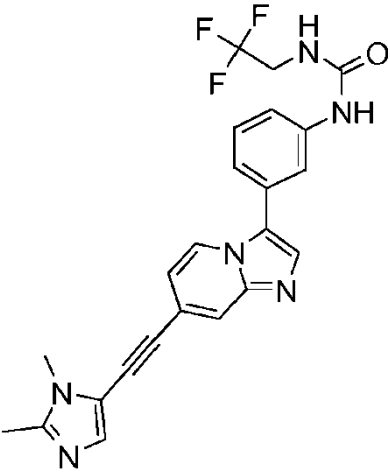
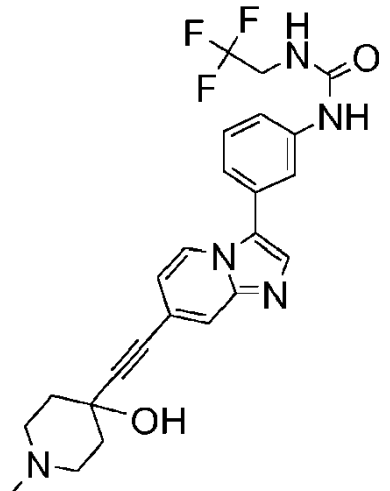
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
50 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 663 727 779">1-(3-{7-[1-(1-Isopropilpiperidin-4-il)-1Hpirazol-4-il]imidazo[1,2-a] piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea Hydrocloruro</p>	<p data-bbox="746 423 1003 779">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.65 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.96-7.89 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.57-7.45 (2H, m), 7.42-7.37 (1H, m), 7.33 (1H, d), 4.77-4.60 (1H, m), 3.96 (2H, q), 3.74-3.58 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.56-2.37 (4H, m), 1.45 (6H, d).</p>	526	<p data-bbox="1083 633 1431 779">Ruta general B. Procedimiento B3a usando 4-bromo-1-(isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol (X11). Modificación general Z5.</p>
51	 <p data-bbox="284 1144 719 1234">1-{3-[7-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1,7-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 936 1003 1234">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.97 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.41 (1H, s), 7.90-7.82 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.54-7.42 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.86 (1H, t), 4.11 (3H, s), 4.03-3.89 (2H, m)</p>	443	<p data-bbox="1083 1144 1431 1234">Ruta general B, procedimiento B3d con 3-cloro-6-metoxi-piridazina</p>
52	 <p data-bbox="284 1659 687 1749">1-{3-[7-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1509 1003 1749">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.50 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.24-8.12 (2H, m), 7.80 (2H, s), 7.58 (1H, d), 7.53-7.35 (3H, m), 7.25 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.02-3.88 (2H, m)</p>	429	<p data-bbox="1083 1659 1431 1749">Ruta general B, procedimiento B3d con 3-cloro-6-metoxi-piridazina; procedimiento Z7.</p>

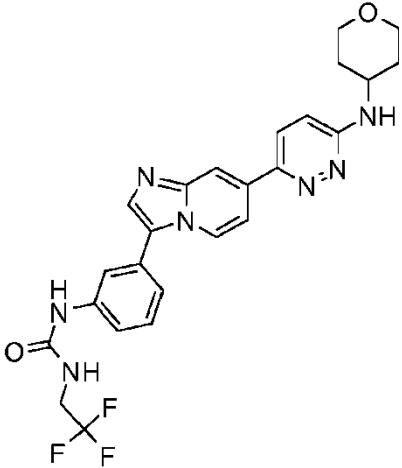
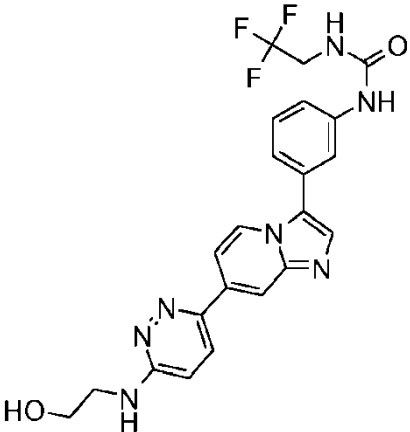
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
53 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(4,5,6,7-Tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.67 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.92-7.80 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.44-7.37 (1H, m), 7.37-7.29 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.02-3.89 (2H, m), 3.62-3.47 (2H, m), 3.22-3.12 (2H, m).</p>	473	Ruta general B, procedimiento B3a que utiliza 2-bromo-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-C]piridin-5(4H)-carboxilato de t-butilo seguido del procedimiento Z1a
54 Ej. de Ref.	 <p>éster tert-butílico del ácido 2-(3-{3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ureido}-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4,6,7-tetrahidro-3lambda*4*-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.63 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.81 (2H, d), 7.59-7.38 (3H, m), 7.32 (1H, d), 4.75 (2H, s), 3.96 (2H, q), 3.89-3.72 (2H, m), 2.94 (2H, t), 1.53 (9H, s).</p>	573	Ruta general B, procedimiento B3d utilizando 2-bromo-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-C]piridin-5(4H)-carboxilato de t-butilo
55 Ej. de Ref.	 <p>éster tert-butílico I del ácido 4-[4-(3-{5-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.20 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.13 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.31 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 4.44-4.35 (1H, m), 4.12-4.02 (2H, m), 4.02-3.91 (2H, m), 3.03-2.88 (2H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.89-1.75 (2H, m), 1.44 (9H, s).</p>	585	Ruta general A: procedimiento A1; A2; & A4 usando 1M Na ₂ CO ₃ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₃ , DME y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea del procedimiento D4; B2, procedimiento B3c que utiliza éster tert-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico

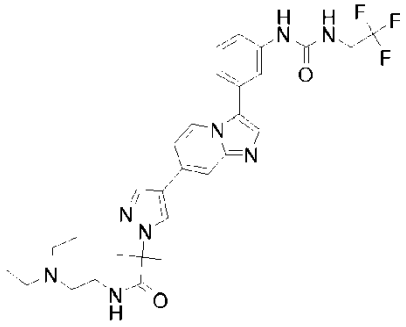
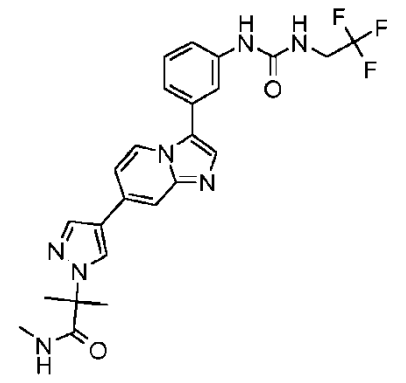
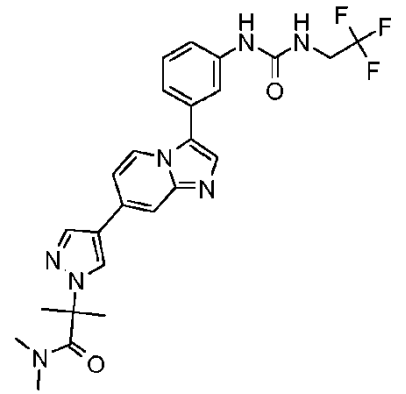
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
56 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 896 727 985">1-{3-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 689 1003 981">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.89-7.79 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.45-7.36 (1H, m), 7.35-7.25 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 4.02-3.86 (5H, m).</p>	439	Ruta general C. Procedimiento C3, procedimiento C2 con 1-metil-4-trimetilsilaniletinil-1H-pirazol (tiempo de reacción 3 h)
57 Ej. Ref.	 <p data-bbox="284 1377 727 1467">1-{3-[7-(3-Aminometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1227 1003 1462">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.36-7.29 (2H, m), 7.13 (1H, dd), 4.30 (2H, s), 4.02-3.91 (5H, m).</p>	444	Ruta general B, procedimiento B3a que utiliza (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metilamina
58	 <p data-bbox="284 1892 727 1982">1-{3-[7-(5-Metil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p data-bbox="746 1742 1003 1977">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.77 (2H, s), 8.73-8.63 (2H, m), 8.04 (1H, dd), 7.84 (1H, t), 7.81 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.48-7.40 (1H, m), 7.40-7.31 (1H, m), 3.96 (2H, q), 2.41 (3H, s).</p>	427	Ruta general B, procedimiento B3d 2-cloro-5-metilpirimidina; procedimiento Z5

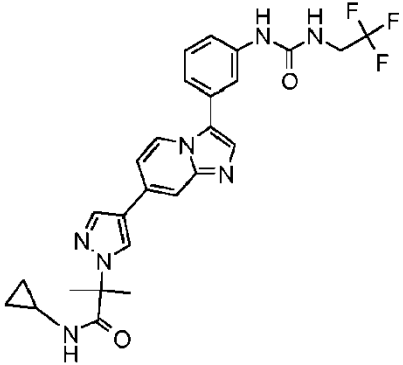
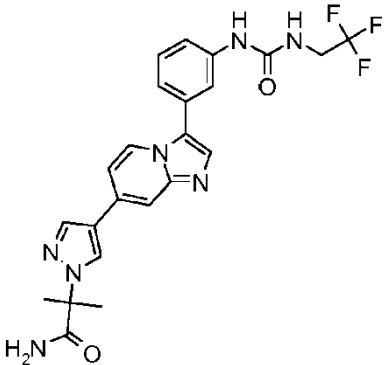
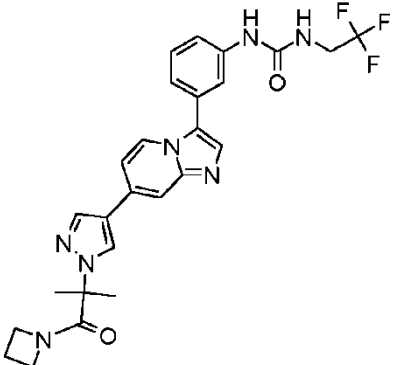
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
59	 <p>1-{3-[7-(4-Metil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.69 (3H, s).</p>	+ 427	Ruta general B, procedimiento B3a que utiliza 2-cloro-4-metilpirimidina; procedimiento Z5
60	 <p>1-{3-[7-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.34-9.28 (1H, m), 9.17 (2H, s), 8.89 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.23 (1H, dd), 7.89 (1H, s), 7.62-7.50 (2H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.09-7.00 (1H, m), 3.99-3.92 (2H, m).</p>	+ 431	Ruta general B, procedimiento B3a que utiliza 2-cloro-5-fluoropirimidina; procedimiento Z5
61	 <p>1-{3-[7-(2-Metil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.46 (1H, s), 8.97 (1H, d), 8.91 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.27-8.16 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.60-7.52 (2H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.18-7.08 (1H, m), 4.00-3.91 (2H, m), 2.78 (3H, s).</p>	+ 427	Ruta general B, procedimiento B3a usando 4-cloro-2-metilpirimidina; procedimiento Z5

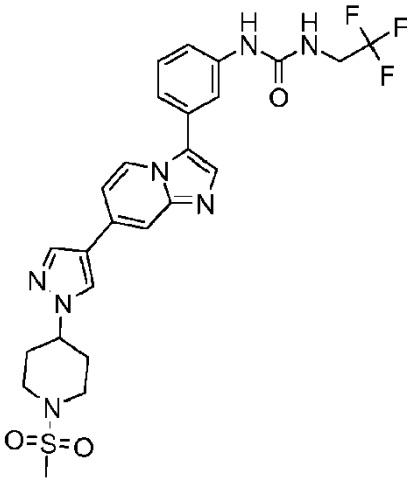
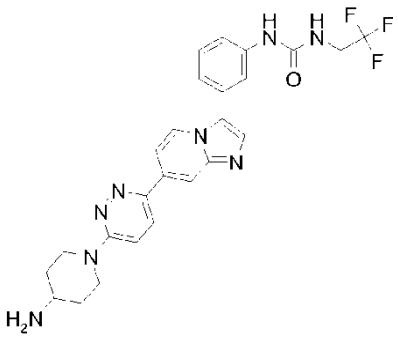
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
62	 <p data-bbox="280 730 730 846">1-{3-[7-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 584 1003 846">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.93-8.83 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.31-8.21 (2H, m), 8.12 (1H, dd), 8.06 (1H, s), 7.64-7.54 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.20 (1H, d), 4.03-3.89 (5H, m)</p>	443	Ruta general B, procedimiento B3d utilizando 6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona; procedimiento Z5
63 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="280 1429 730 1518">1-(3-{7-[1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1133 1003 1518">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.20 (2H, s), 8.06 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.44-7.34 (2H, m), 7.31 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.60-4.47 (1H, m), 4.11 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.40-3.35 (1H, m), 2.94-2.81 (1H, m), 2.20 (5H, d), 2.14-1.91 (2H, m).</p>	526	Ruta general B, procedimiento B3a usando X12

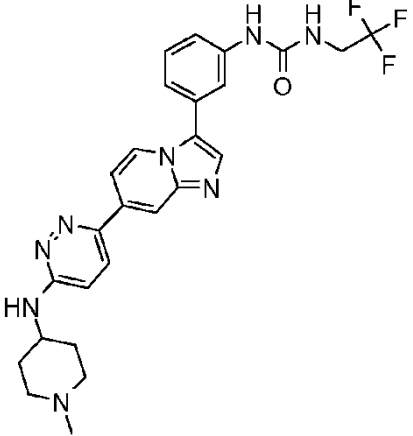
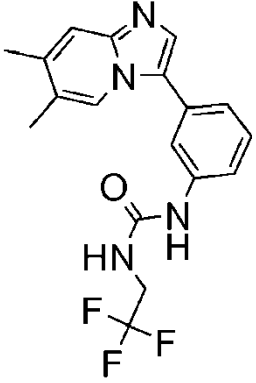
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
64 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 862 730 952">1-{3-[7-(2,3-Dimetil-3H-imidazol-4-iletinil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	<p data-bbox="746 712 1003 952">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.63-8.55 (1H, m), 7.82 (3H, d), 7.50 (1H, t), 7.47-7.37 (1H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.75 (3H, s), 2.46 (3H, s).</p>	453	<p data-bbox="1082 712 1433 952">Ruta general C. Procedimiento C3 con 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol (microondas 110°C durante 1 h; solvente dioxano), procedimiento C4, procedimiento C2 con 5-etinil-1,2-dimetil-1H imidazol (tiempo de reacción 4 horas)</p>
65 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1527 718 1617">1-{3-[7-(4-Hidroxi-1-metil-piperidin-4-iletinil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1294 1003 1617">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.55 (1H, d), 8.29 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.01 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.59-3.35 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.38-2.25 (2H, m), 2.25-2.11 (2H, m).</p>	472	<p data-bbox="1082 1500 1433 1617">Ruta general C. Procedimiento C2 usando 4-etinil-1-metil-piperidin-4-ol (tiempo de reacción 2 h)</p>

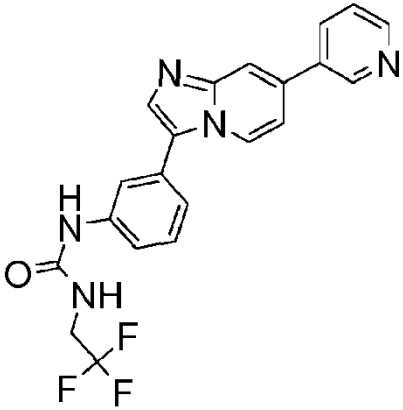
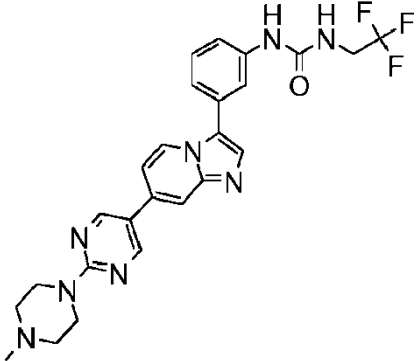
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
66	 <p data-bbox="280 860 730 976">1-(3-{7-[6-(Tetrahydro-piran-4-ilamino)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bis-hidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 651 1003 976">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.37-8.30 (1H, m), 8.17 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.49-7.38 (2H, m), 4.06 (3H, d), 3.96 (2H, q), 3.62 (2H, t), 2.10 (2H, d), 1.84-1.70 (2H, m).</p>	512	<p data-bbox="1083 712 1431 976">Ruta general B, Procedimiento Z4 con tetrahidropiran-4-ilamina y 3,6-dicloro-piridazina calentado a 120°C durante 4 horas, Procedimiento B3d con boronato del Procedimiento B2 - calentada en microondas a 85°C durante 45 minutos, Procedimiento Z5</p>
67	 <p data-bbox="280 1496 730 1585">1-(3-{7-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1323 1003 1585">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.83 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.06-6.90 (3H, m), 6.69 (1H, t), 6.62 (1H, d), 6.52 (1H, d), 6.26 (1H, d), 3.15 (2H, q), 3.01 (2H, t), 2.83 (2H, t)</p>	472	<p data-bbox="1083 1442 1431 1585">Ruta general B, procedimiento B3d utilizando 2-(6-cloro-piridazin-3-ilamino)-etanol (preparado utilizando el procedimiento Z6a)</p>

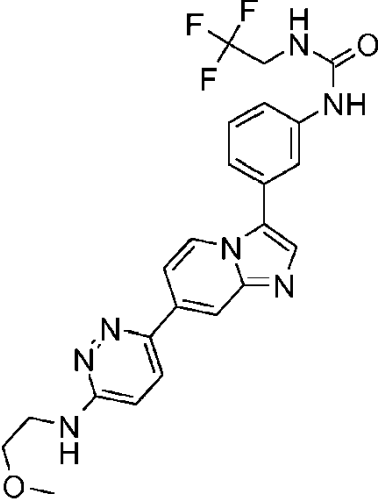
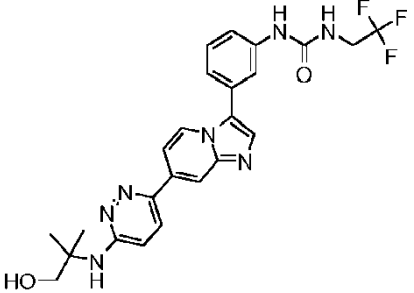
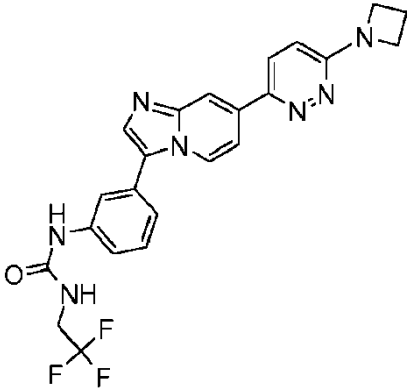
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
68 Ej. de Ref.	 <p>N-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.95 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.48-7.31 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.03 (1H, s), 6.84 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m), 3.08 (2H, q), 2.38 (6H, q), 1.77 (6H, s), 0.88 (6H, t).</p>	585	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6
69 Ej. de Ref.	 <p>N-Metil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.60-8.52 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.14-8.07 (1H, m), 7.82 (2H, s), 7.70-7.64 (1H, m), 7.53-7.36 (2H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 3.96 (2H, q), 2.78-2.71 (3H, m), 1.88 (6H, s).</p>	500	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6 con metilamina
70 Ej. Ref.	 <p>N,N-dimetil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.56 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.71-7.63 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.44-7.26 (3H, m), 3.96 (2H, q), 2.97 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.87 (6H, s).</p>	514	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6 con dimetilamina

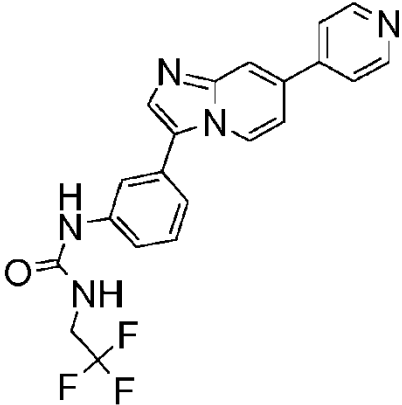
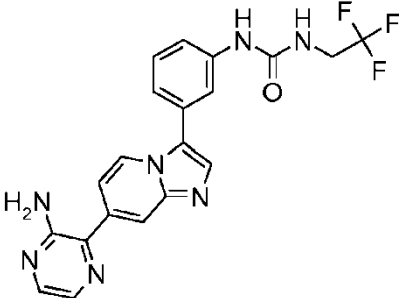
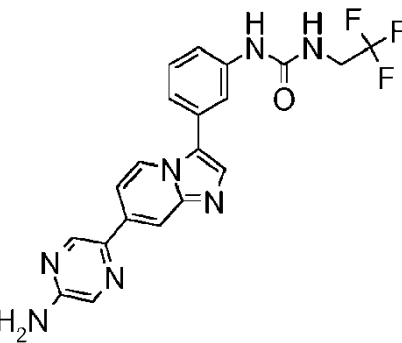
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
71 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 757 730 846">N-ciclopropil-2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>	<p data-bbox="746 551 1005 846">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.56 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.81 (2H, d), 7.67 (1H, s), 7.54-7.36 (2H, m), 7.31 (2H, d), 3.96 (2H, q), 2.70-2.60 (1H, m), 1.86 (6H, s), 0.77-0.66 (2H, m), 0.55-0.45 (2H, m).</p>	526	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6 con ciclopropilamina
72 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1294 730 1384">2-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>	<p data-bbox="746 1149 1005 1384">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.47-8.40 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.42-7.36 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 3.96 (2H, q), 1.91 (6H, s).</p>	486	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6 con amoníaco
73 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1839 730 1962">1-(3-{7-[1-(2-Azetidin-1-il-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1637 1005 1962">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59-8.55 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.83 (2H, s), 7.70-7.66 (1H, m), 7.49 (1H, t), 7.41-7.35 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 4.08-4.00 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.48-3.42 (2H, m), 2.14 (2H, t), 1.84 (6H, s).</p>	526	Ruta general A, procedimiento A5a, procedimiento Z2 seguido del procedimiento Z6 con azetidina

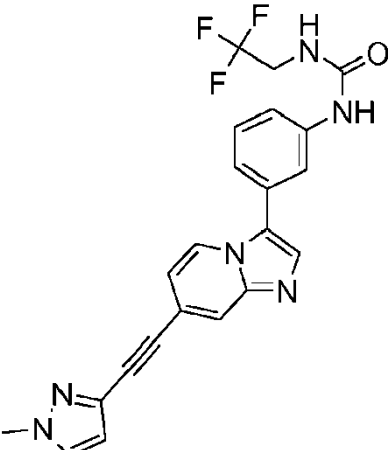
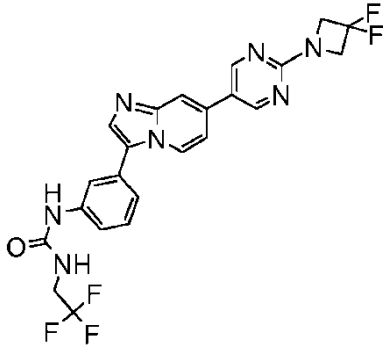
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
74 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 869 724 958">1-(3-{7-[1-(1-Metanosulfonyl-piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl]-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 600 1005 958">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.55 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.70-7.63 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.35-7.23 (2H, m), 4.48-4.36 (1H, m), 4.02-3.85 (4H, m), 3.10-2.97 (2H, m), 2.97-2.88 (3H, m), 2.34-2.12 (4H, m).</p>	562	Ruta general B, procedimiento B3a usando X13
75	 <p data-bbox="284 1377 730 1478">1-(3-{7-[6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-piridazin-3-yl]-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}-fenil) -3-(2,2,2-trifluoroethyl)-urea trifluoroacetato</p>	<p data-bbox="746 1108 1005 1467">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.90 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.40 (1H, d), 4.62 (2H, d), 3.95 (2H, q), 3.64-3.49 (1H, m), 3.35 (2H, m, oscurecido) 2.24 (2H, d), 1.87-1.70 (2H, m).</p>	511	Ruta B general, Procedimiento Z4 con 3,6-dicloro-piridazina y éster tert-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico, calentado a 120°C durante la noche, Procedimiento B3d usando boronato del Procedimiento B2, calentado en microondas a 120°C durante 20min, Procedimiento Z1b

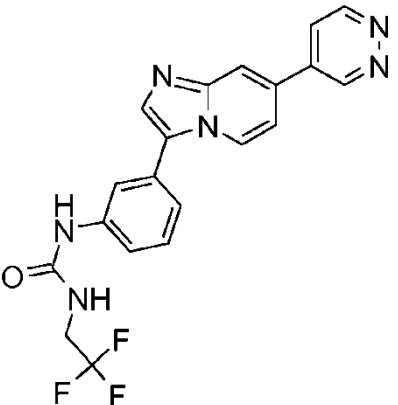
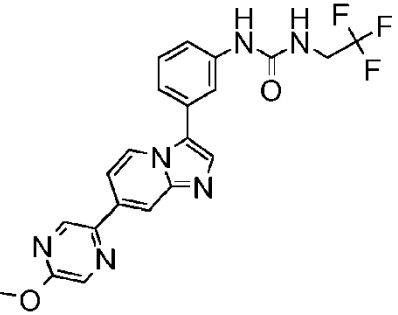
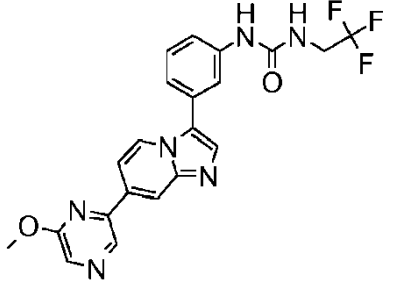
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
76	 <p data-bbox="284 835 730 947">1-(3-{7-[6-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea trihidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 566 1003 947">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.42 (1H, d), 4.25 (1H, t), 3.96 (2H, q), 3.71 (2H, d), 3.35 (oscurecido 2H, m), 3.04-2.93 (3H, m), 2.44 (2H, d), 2.08 (2H, q).</p>	525	<p data-bbox="1083 685 1431 947">Ruta general B, Procedimiento Z4 con 3,6-dicloro-piridazina y 1-metil-piperidin-4-ilamina, calentada a 120°C durante 2 h, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2, calentada en microondas a 120°C durante 20 min, Procedimiento Z5</p>
77 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1417 730 1507">1-[3-(6,7-Dimetil-imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1272 1003 1507">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.55-7.45 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.46 (3H, s), 2.35 (3H, s).</p>	363	<p data-bbox="1083 1335 1431 1507">Ruta general A, procedimiento A1 con 2-amino-4,5-dimetilpiridina, seguido del procedimiento A2, A3 y A4 con el producto del Procedimiento A2</p>

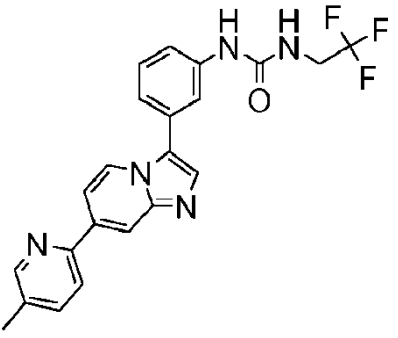
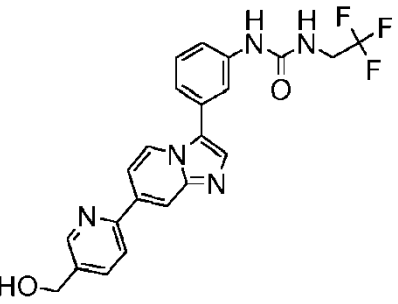
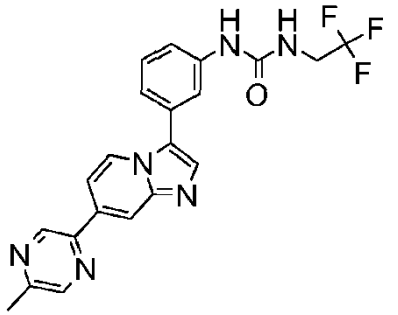
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
78 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 797 727 857">1-[3-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 591 1003 857">1H RMN (DMSO-d6) 9.10 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.53 (1H, dd), 7.44 (3H, m), 7.29 (1H, m), 6.83 (1H, t), 3.96 (2H, m)</p>	410	Ruta general A, procedimiento A5c con ácido piridina 3-borónico
79	 <p data-bbox="284 1290 703 1402">1-(3-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bisformato</p>	<p data-bbox="746 1115 1003 1402">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.79 (2H, s), 8.60 (1H, d), 8.30 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.77-7.66 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.28 (2H, t), 4.14 (4H, s), 4.03-3.88 (2H, m), 3.22 (4H, s), 2.86 (3H, s).</p>	511	Ruta B general, Procedimiento Z4 con 5-bromo-2-cloropirimidina y 1-metil piperazina calentada a 120°C durante 3 horas, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2, calentada en microondas a 120°C durante 20 minutos

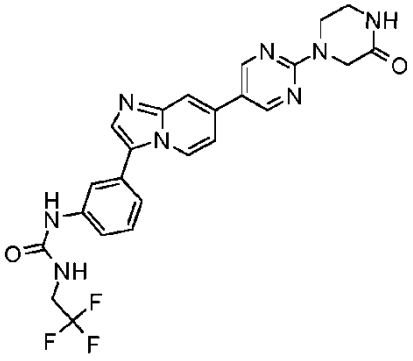
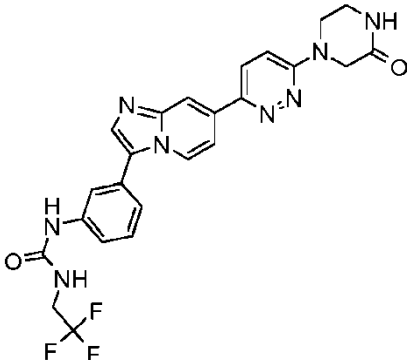
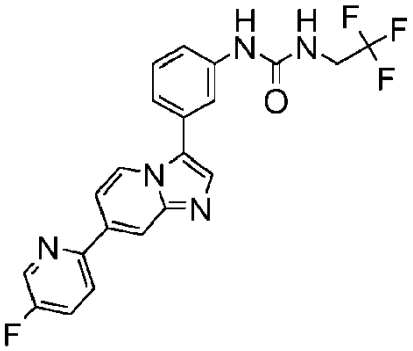
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
80	 <p data-bbox="284 880 730 965">1-(3-{7-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 342 1003 611">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.86-7.78 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.05 (1H, d), 3.93 (2H, q), 3.75-3.63 (4H, m), 3.42 (3H, s)</p>	486	<p data-bbox="1083 342 1433 495">Ruta general B, procedimiento B3d con (6-cloropiridazin-3-il)-(2-metoxi-etil)-amina (preparada utilizando un procedimiento análogo al Z6a)</p>
81	 <p data-bbox="284 1346 730 1458">1-(3-{7-[6-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-pirid-azin-3-il]-1,7-dihidroimidazo[1,2-a] piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 1021 1003 1267">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.51 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.87-7.70 (2H, m), 7.70-7.54 (2H, m), 7.48-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, d), 6.99 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.77 (2H, s), 1.45 (6H, s)</p>	500	<p data-bbox="1083 1021 1433 1200">Ruta general B, procedimiento B3d utilizando 2-(6-cloropiridazin-3-ilamino)-2-metilpropan-1-ol (preparado utilizando un procedimiento análogo al Z6a)</p>
82	 <p data-bbox="284 1939 730 2029">1-{3-[7-(6-Azetidin-1-il-piridazin-3-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 1529 1003 1798">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.95 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.70-7.53 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, d), 4.56 (4H, t), 3.96 (2H, q), 2.70 (2H, pent)</p>	468	<p data-bbox="1083 1529 1433 1585">Procedimiento Z4 usando azetidina</p>

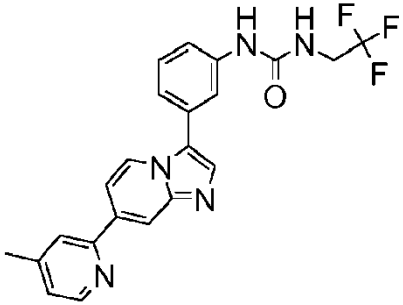
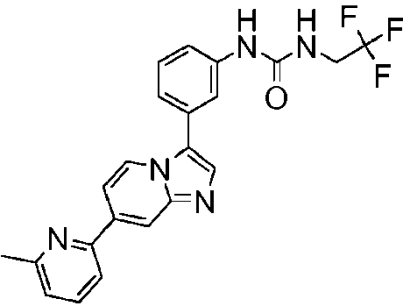
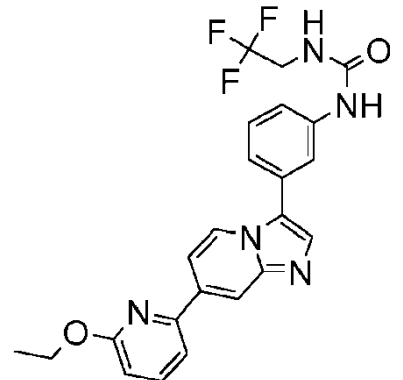
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
83 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="280 775 727 835">1-[3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 349 1003 555">1H RMN (DMSO-d6) 8.98 (1H, s), 8.67 (3H, m), 8.26 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.48 (4H, m), 6.87 (1H, t), 3.96 (2H, m)</p>	412	<p data-bbox="1083 349 1431 465">Ruta general A, procedimiento A5c que usa 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborol an-2-il)-piridina</p>
84	 <p data-bbox="280 1223 727 1312">1-[3-[7-(3-Amino-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 904 1003 1111">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 8.08-7.94 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.84-7.76 (1H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 7.45-7.30 (3H, m), 3.95 (2H, q).</p>	428	<p data-bbox="1083 904 1431 958">Ruta general B, procedimiento B3a con 2-amino-3-cloropirazina</p>
85	 <p data-bbox="280 1760 727 1850">1-[3-[7-(5-Amino-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1644 1003 1850">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.67-8.53 (2H, m), 8.19 (2H, d), 8.09 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.80-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.45-7.27 (2H, m), 3.95 (2H, q).</p>	428	<p data-bbox="1083 1760 1431 1850">Ruta general B, procedimiento B3a con 2-amino-5-bromo-pirazina</p>

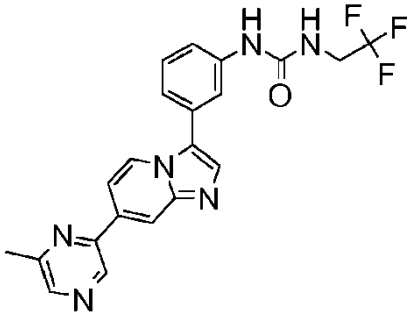
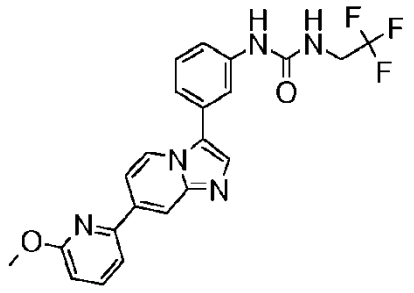
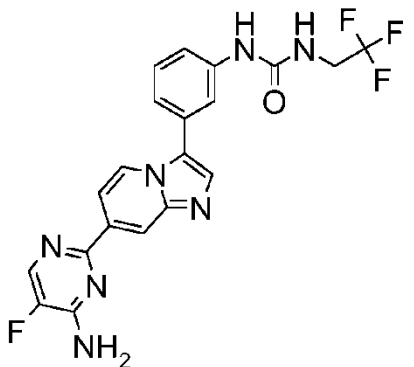
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
86 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 851 730 936">1-(3-[7-(1-Metil-1H-pirazol-3-iletinil)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 701 1003 936">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.58 (1H, d), 8.15 (1H, s), 7.90-7.71 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.56 (1H, d), 4.02-3.88 (5H, m).</p>	439	<p data-bbox="1082 761 1434 936">Ruta general C. Procedimiento C3 con 3-yodo-1-metil-1H-pirazol, Procedimiento C2 con 1-metil-3-trimetilsilanilet hinil-1H-pirazol (tiempo de reacción de 4.5 horas)</p>
87	 <p data-bbox="284 1373 730 1485">1-(3-{7-[2-(3,3-Difluoro-azetidina-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bis-trifluoroacetato</p>	<p data-bbox="746 1254 1003 1485">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (2H, s), 8.85 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 4.60 (4H, t), 3.95 (2H, q).</p>	504	<p data-bbox="1082 1227 1434 1485">Ruta B general, Procedimiento Z4 con 5-bromo-2-cloropirimidina y hidrocloreuro de 3,3-difluoro-azetidina calentado a 120°C durante 3 horas, Procedimiento B3d con boronato del Procedimiento B2, calentado en microondas a 120°C durante 40 min</p>

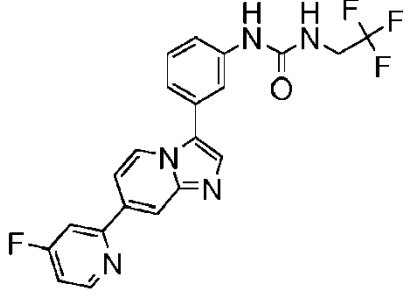
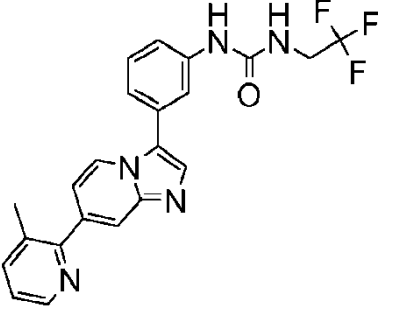
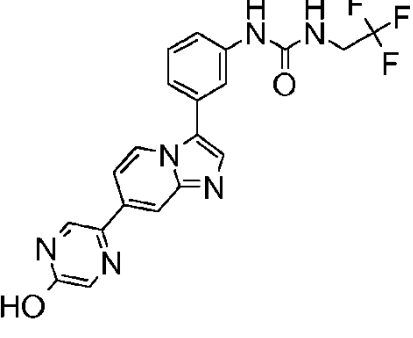
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
88	 <p data-bbox="284 795 730 884">1-[3-(7-piridazin-4-il-imidazo [1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 560 1003 884">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.84 (1H, s), 9.33 (1H, d), 8.99 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.24-8.12 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.62-7.57 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.30 (1H, d), 6.87 (1H, t), 4.00-3.91 (2H, m).</p>	413	Ruta general B, procedimiento B3a con 4-bromopiridazina
89	 <p data-bbox="284 1288 730 1377">1-[3-[7-(5-Metoxi-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1108 1003 1377">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.05 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.70-8.62 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.80-7.66 (2H, m), 7.47 (2H, d), 7.29 (1H, d), 6.85 (1H, t), 4.05-3.91 (5H, m).</p>	443	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-bromo-5-metoxipirazina
90	 <p data-bbox="284 1758 730 1848">1-[3-[7-(6-Metoxi-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1512 1003 1848">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.08-9.02 (1H, m), 8.99 (1H, s), 8.73-8.65 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.19-8.12 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.86-7.76 (2H, m), 7.51-7.42 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.89 (1H, t), 4.08 (3H, s), 4.02-3.89 (2H, m).</p>	443	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-yodo-6-metoxipirazina

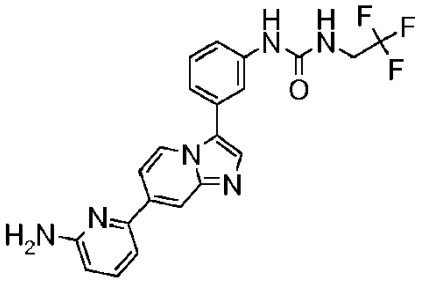
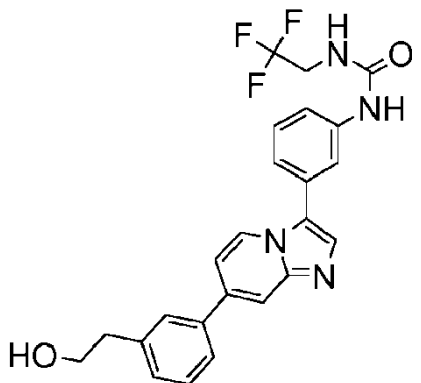
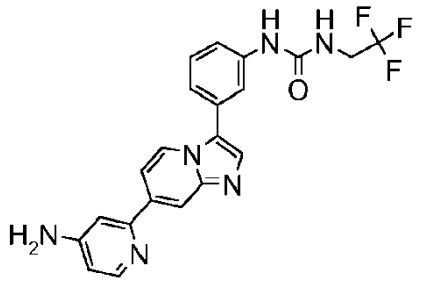
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
91 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(5-Metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.67 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.89-7.75 (3H, m), 7.72 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.43 (3H, s).</p>	426	Ruta general B. Procedimiento B3c con 2-bromo-5-metilpiridina
92 Ej. de Ref.	 <p>1-{3-[7-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.68 (2H, d), 8.30 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.34 (1H, d), 4.74 (2H, s), 3.96 (2H, q).</p>	442	Ruta general B. Procedimiento B3c con (6-cloro-piridin-3-il)-metanol
93	 <p>1-{3-[7-(5-Metil-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.12 (1H, s), 8.72-8.59 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.89-7.72 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.62 (3H, s)</p>	427	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-bromo-5-metilpirazina

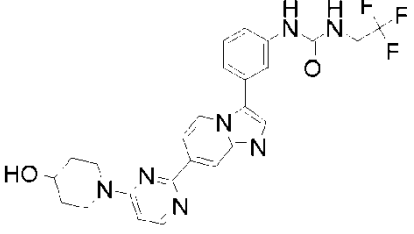
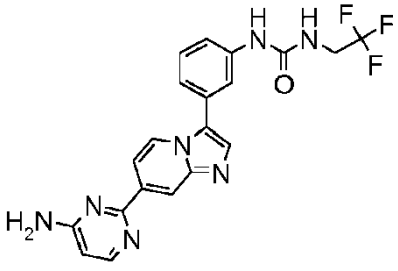
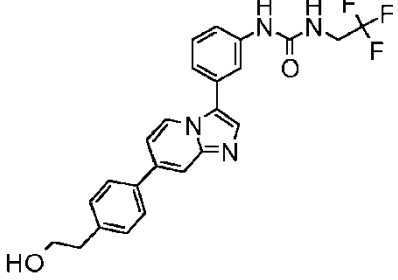
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
94	 <p data-bbox="284 745 730 835">1-(3-{7-[2-(3-Oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 566 1003 835">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (2H, s), 8.89-8.80 (1H, m), 8.18 (2H, d), 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.96 (2H, q), 3.49 (2H, t).</p>	511	<p data-bbox="1083 517 1431 779">Ruta general B, Procedimiento Z4 con 5-bromo-2-cloropirimidina y piperazin-2-ona calentada a 120°C durante 3 horas, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2, calentada en microondas a 120°C durante 30 minutos, Procedimiento Z5</p>
95	 <p data-bbox="284 1283 730 1373">1-(3-{7-[6-(3-Oxo-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 1052 1003 1373">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.65-8.57 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.28-8.17 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.42 (1H, d), 4.44 (2H, s), 4.15-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.63 (2H, t).</p>	511	<p data-bbox="1083 1111 1431 1373">Ruta general B, Procedimiento Z4 con 3,6-dicloro-piridazina y piperazin-2-ona, calentada a 120°C durante 3 horas, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2, calentada en microondas a 120°C durante 30 minutos, Procedimiento Z5</p>
96 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1809 730 1899">1-{3-[7-(5-Fluoro-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bis-hidrocloreuro</p>	<p data-bbox="746 1630 1003 1899">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.90 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.30 (1H, dd), 8.23 (2H, d), 8.05 (1H, s), 7.90-7.79 (1H, m), 7.59 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	430	<p data-bbox="1083 1720 1431 1899">Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-5-flúor piridina, calentado en microondas a 120°C durante 30 minutos, Procedimiento Z5</p>

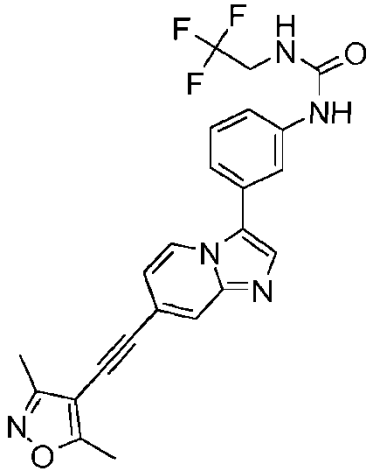
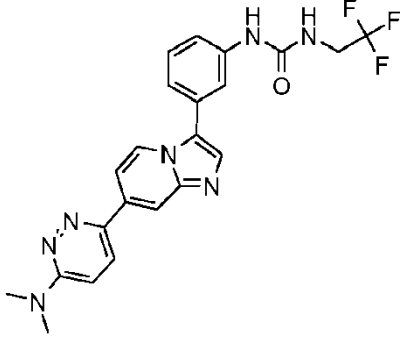
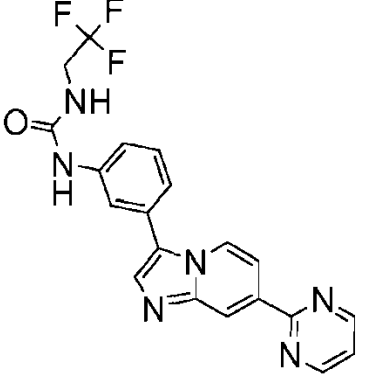
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
97 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 696 727 786">1-{3-[7-(4-Metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etilo)-urea bis-hidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 488 1003 786">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.73 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 8.07 (1H, s), 7.64 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.65 (3H, s).</p>	426	Ruta general B, Procedimiento B3d usando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-5-metil piridina, calentada en microondas a 120 ° C durante 30 minutos, Procedimiento Z5
98 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1173 727 1263">1-{3-[7-(6-Metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etilo)-urea bis-hidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 965 1003 1263">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, t), 8.18 (1H, d), 8.16-8.11 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.83 (3H, s).</p>	426	Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-6-metilpiridina, calentado en microondas a 120 ° C durante 30 minutos, Procedimiento Z5
99 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1727 727 1816">1-{3-[7-(6-etoxi-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etilo)-urea bis-hidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 1525 1003 1823">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.88 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.29-8.18 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.89 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.41 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.56 (2H, q), 3.96 (2H, q), 1.49 (3H, t).</p>	456	Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-6-etoxi piridina, calentada en microondas a 120 ° C durante 30 minutos, Procedimiento Z5

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
100	 <p data-bbox="284 705 730 795">1-{3-[7-(6-Metil-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etilo)urea</p>	<p data-bbox="746 555 1003 795">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.07 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.89-7.75 (3H, m), 7.51 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.67 (3H, s).</p>	427	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-bromo-6-metilpirazina
101 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1214 730 1303">1-{3-[7-(6-metoxi-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	<p data-bbox="746 1086 1003 1348">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.39 (1H, s), 7.90-7.84 (1H, m), 7.84-7.74 (3H, m), 7.63 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.46-7.38 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 6.82 (1H, d), 4.07 (3H, s), 4.04-3.89 (2H, m).</p>	442	Ruta general B. Procedimiento B3c con 2-bromo-6-metoxi-piridina
102	 <p data-bbox="284 1803 730 1892">1-{3-[7-(4-Amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bis-hidrocloruro</p>	<p data-bbox="746 1684 1003 1892">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.91 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.41-8.33 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	446	Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina, calentada en microondas a 120°C durante 30 minutos, Procedimiento Z5

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
103 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 689 730 779">1-{3-[7-(4-Fluoro-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="746 510 1003 779">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.76-8.62 (2H, m), 8.34 (1H, s), 7.89 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.82-7.77 (1H, m), 7.74 (1H, dd), 7.55-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.28-7.18 (1H, m), 3.96 (2H, q).</p>	430	Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-cloro-4-flúor piridina, calentados en microondas a 120°C durante 30 minutos
104 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1176 730 1265">1-{3-[7-(3-Metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1025 1003 1265">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.90-7.73 (4H, m), 7.50 (1H, t), 7.47-7.37 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.48 (3H, s).</p>	426	Ruta general B. Procedimiento B3c con 2-cloro-3-metilpiridina
105	 <p data-bbox="284 1680 730 1769">1-{3-[7-(5-Hidroxi-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p data-bbox="746 1500 1003 1769">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.62 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.13 (2H, d), 7.83 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.56-7.47 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.33 (1H, d), 4.00-3.91 (3H, m), 3.44-3.23 (197H, m).</p>	429	Ruta general B, procedimiento B3a que utiliza 2-bromo-5-hidroxi-pirazina

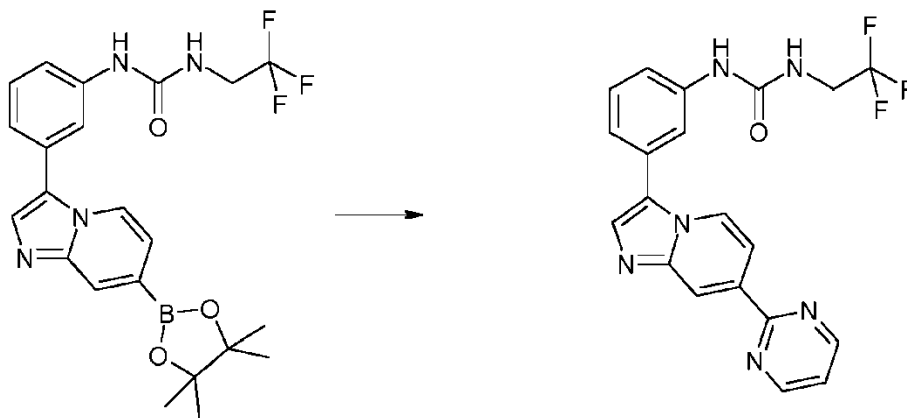
Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
106 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 667 730 757">1-{3-[7-(6-amino-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	<p data-bbox="746 521 1003 757">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.13-8.01 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.52-7.37 (3H, m), 7.15 (1H, d), 3.96 (2H, q).</p>	427	Ruta general B. Procedimiento B3c con 6-bromo-piridin-2-ilamina. Procedimiento Z5
107 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1227 730 1317">1-(3-{7-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1014 1003 1317">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.60 (1H, d), 8.29 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.80-7.68 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.62-7.53 (1H, m), 7.53-7.42 (2H, m), 7.39 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.28 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.84 (2H, t), 2.93 (2H, t).</p>	455	Ruta general B, Procedimiento B3d utilizando boronato del Procedimiento B2 y 2-(3-bromofenil)-etanol
108 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 1675 730 1765">1-{3-[7-(4-Amino-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea diformiato</p>	<p data-bbox="746 1507 1003 1765">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, d), 8.39 (2H, s), 8.16-8.04 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.44-7.36 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.19 (1H, s), 6.86-6.77 (1H, m), 3.95 (2H, q).</p>	427	Ruta general B. Procedimiento B3c con 2-cloro-piridin-4-ilamina

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
109	 <p>1-(3-{7-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.68-8.55 (2H, m), 8.28 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.81 (2H, d), 7.55-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.33 (2H, s), 4.03-3.89 (3H, m), 3.52-3.39 (2H, m), 2.00 (2H, s), 1.65-1.50 (2H, m).</p>	512	Ruta general B, procedimiento B3a 1-(2-cloropirimidin-4-il) piperidin-4-ol
110	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.00-8.94 (1H, m), 8.63 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.27-8.20 (1H, m), 7.84 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.54-7.43 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.06-6.98 (2H, m), 6.86 (1H, t), 6.42 (1H, d), 4.00-3.90 (2H, m)</p>	428	Ruta general B, procedimiento B3a con 2-cloro-4-aminopirimidina
111 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[4-(2-hidroxietil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.65 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.86 (2H, s), 7.83-7.62 (3H, m), 7.56-7.47 (1H, m), 7.41 (4H, d), 7.33 (1H, d), 4.02-3.89 (2H, m), 3.83 (2H, t), 2.91 (2H, t).</p>	455	Ruta general B, Procedimiento B3c usando boronato del Procedimiento B2 y 2-(4-clorofenil) -etanol

Ej.	Compuesto y nombre	Datos de RMN	M.S	Procedimiento
112 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="284 862 730 952">1-{3-[7-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-iletinil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea trifluoroacetato</p>	<p data-bbox="746 712 1003 952">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.46-7.41 (1H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 3.99-3.92 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.39 (3H, s).</p>	454	<p data-bbox="1082 772 1434 952">Ruta general C. Procedimiento C3 con 4-yodo-3,5-dimetilisoxazol, Procedimiento C2 con 3,5-dimetil-4-trimetilsilanil-hinil-isoxazol (tiempo de reacción 4 h)</p>
113	 <p data-bbox="284 1377 730 1467">1-{3-[7-(6-Dimetilamino-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	<p data-bbox="746 1198 1003 1467">1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.88-7.80 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.25 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.25 (6H, s).</p>	456	<p data-bbox="1082 1377 1434 1467">Ruta general B. Procedimiento B3c con (6-cloro-piridazin-3-il)-dimetilamina</p>
114	 <p data-bbox="284 1937 730 2027">Hidrocloruro de 1-{3-[7-(pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)- urea</p>	<p data-bbox="746 1724 1003 2027">1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.29 (1H, s), 9.08 (2H, d), 8.90 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.47-8.40 (1H, m), 8.29 (1H, dd), 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, t), 7.62-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.03 (1H, t), 4.00-3.91 (2H, m).</p>	413	<p data-bbox="1082 1937 1434 2027">Ruta general B. Procedimiento B3d con 2-cloropirimidina. Modificación general Z5.</p>

Ejemplo 114B

Dimesilato de 1-[3-(7-pirimidin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea

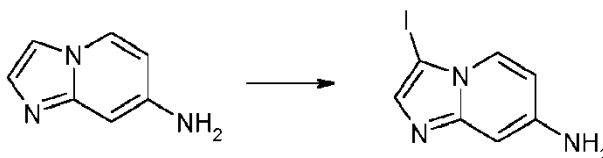


5 Se agregaron 2-cloropirimidina (2.24 g, 19.64 mmol) y Na_2CO_3 2M (66 ml, 13.2 mmol) a una solución de 1-[3-(7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea [del procedimiento B2] (6 g, 13.04 mmol) en DME (66 ml) [reacción desgasificada mediante burbujeo de nitrógeno pasante], seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.5 g, 1.2 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 3 h, antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para generar el producto en forma de sal de TFA (1.8 g).

10 El producto (1.1 g) recogido en CH_2Cl_2 (700 ml) se lavó luego con NH_4OH 2M (300 ml) y se formó algo de sólido entre las capas filtradas (170 mg). Se extrajo nuevamente con CH_2Cl_2 acuoso (250 ml), todos los compuestos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para generar el producto como base libre (0.548 g), ambas muestras se sumaron y se suspendieron en metanol (100 ml) tratados con ácido metanosulfónico (0.226 2 eq) y se evaporaron, se volvieron a evaporar con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar una espuma (1.45 g) MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413$.

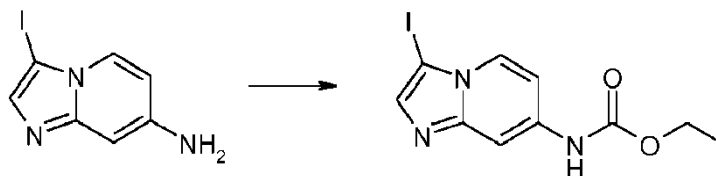
Ejemplo 115 (Ej. de Ref.)

1-[3-(7-Aminoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea Paso 1:



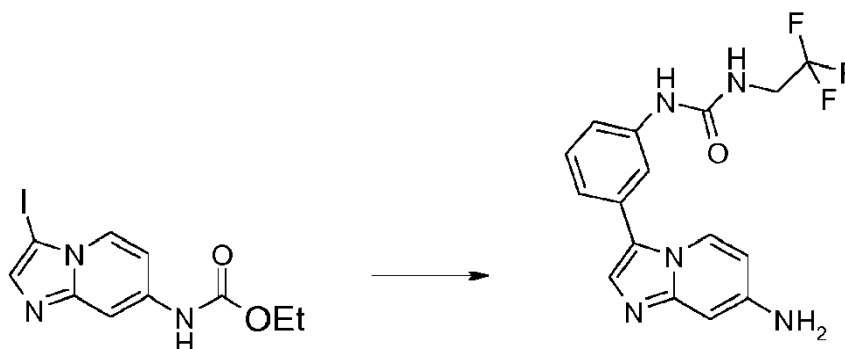
Preparado utilizando el método descrito en la ruta general A, procedimiento A2. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259$.

20 Etapa 2:



A una solución de 7-amino-3-yodoimidazo-[1,2,a]piridina (840 mg, 3.2 mmol) en THF (80 ml) se añadió diisopropiletamina (1.4 ml, 8.5 mmol) y cloroformiato de etilo (0.36 ml, 3.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con THF para dar el producto (468 mg) que se usó sin purificación. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331$.

Etapa 3:



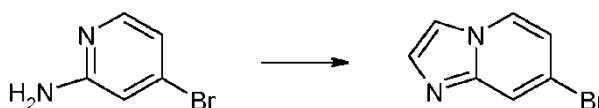
5 A una solución de éster etílico del ácido (3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)carbámico (100 mg, 0.30 mmol) en tolueno (0.5 ml) se añadió 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (descrita en el procedimiento A4) (126 mg, 0.36 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol), MeOH (0.5 ml), EtOH (0.5 ml) y agua (0.7 ml) [reacción desgasificada por burbujeo de N_2 a través]. Se añadió bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) (1.5 mg, 0.003 mmol) y la reacción se calentó en un sintetizador de microondas CEM Discover (300 W) a $135^\circ C$ durante 30 min. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc y la fracción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (12 mg). MS: $[M+H]^+ = 350$.

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.97 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.17-7.09 (1H, m), 6.92 (1H, t), 6.47 (1H, dd), 6.43 (1H, d), 5.71 (2H, s), 4.01-3.88 (2H, m).

Ejemplo 116 (Ej. de Ref.)

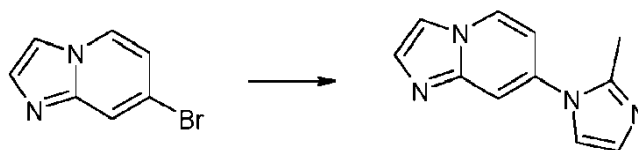
1-{3-[7-(2-Metilimidazol-1-il)-1,7-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Etapa 1:



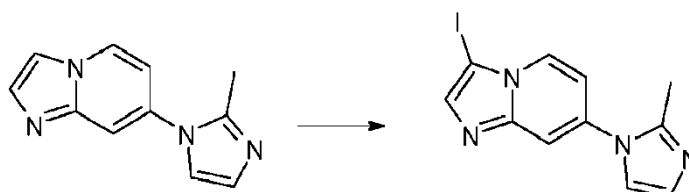
15 La 7-bromoimidazo-[1,2,a]piridina se preparó de acuerdo con el método descrito en el procedimiento A1 de la Ruta General A.

Etapa 2:



20 7-bromoimidazo-[1,2,a]piridina (500 mg, 2.5 mmol), 2-metilimidazol (208 mg, 2.5 mmol), yoduro de cobre (I) (24 mg, 0.13 mmol), trans-N,N'-Dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (360 mg, 0.5 mmol) y carbonato de cesio (650 mg, 5 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y se calentaron a $110^\circ C$ durante la noche bajo una atmósfera inerte. La reacción se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (5 - 10% de MeOH/DCM) para generar el producto (120 mg). MS: $[M+H]^+ = 199$.

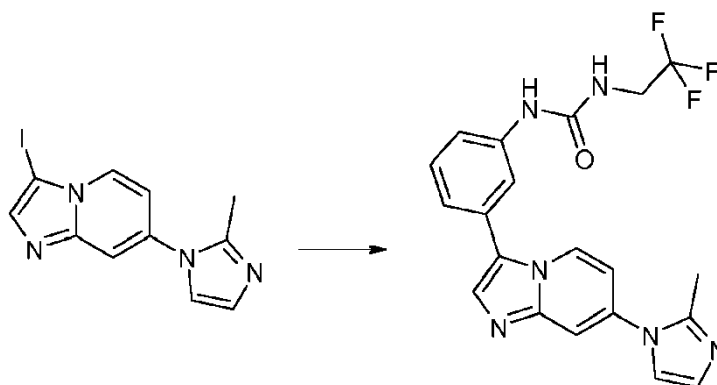
Etapa 3:



25

Preparado de acuerdo con el método descrito en la Ruta General A, Procedimiento A2.

Etapa 4:



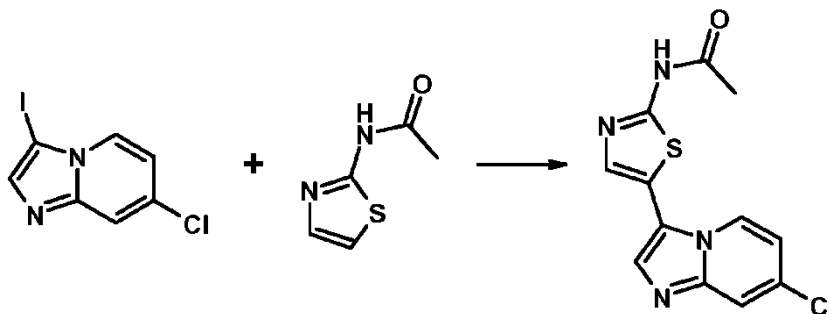
Preparado de acuerdo con el método descrito en el Procedimiento B3a de la Ruta General B utilizando el boronato descrito en el Procedimiento A4 de la Ruta A General. $[M+H]^+ = 415$

5 1H RMN (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.72 (1H, d), 7.88 (1H, t), 7.82 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.45-7.38 (1H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 4.02-3.88 (2H, m), 2.49 (3H, s).

Ejemplo 117 (Ej. de Ref.)

Hidrocloreto de 1-[5-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-tiazol-2-il]-3-etil-urea

Etapa 1:

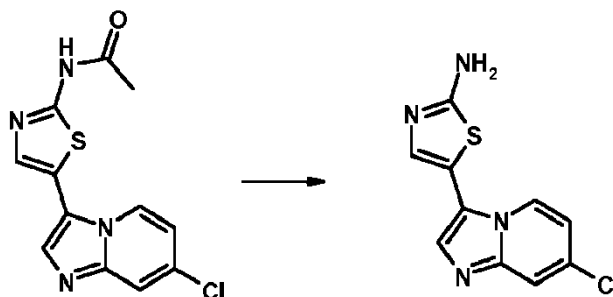


10 Una mezcla del yoduro (del Procedimiento A2, 1.06 g, 3.81 mmol), acetato de paladio (cantidad catalítica), DavePhos (cantidad catalítica), carbonato de cesio (1.86 g, 5.71 mmol), ácido pivalico (583 mg, 5.71 mmol), dimetilacetamida (20 ml) y 2-acetamidotiazol (1.56 g, 9.52 mmol) se calentó a 110°C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se dejó enfriar. La reacción se filtró bajo lavado por succión con acetato de etilo y agua. Estos sólidos se descartaron y los licores se volvieron a filtrar para obtener un producto crudo. Se tomaron los licores; la capa de acetato de etilo se separó y se lavó con cloruro de litio acuoso al 10% y salmuera. Esta solución se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío.

15 El residuo se trituró con diclorometano para proporcionar el producto deseado (500 mg). MS: $[M+H]^+ = 293$.

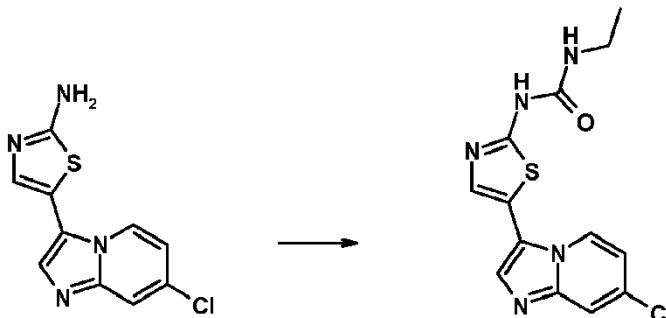
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12.35 (1H, s), 8.56 (1H, d), 7.91-7.81 (3H, m), 7.08 (1H, dd), 2.20 (3H, s).

Etapa 2:



20 Una mezcla de la acetamida (200 mg, 0.685 mmol), metanol (3 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se calentó en un tubo sellado en un microondas a 100°C durante 10 minutos. La solución se concentró a sequedad para proporcionar la amina cruda como un sólido de color canela (210 mg). MS: $[M+H]^+ = 251$.

Etapa 3:



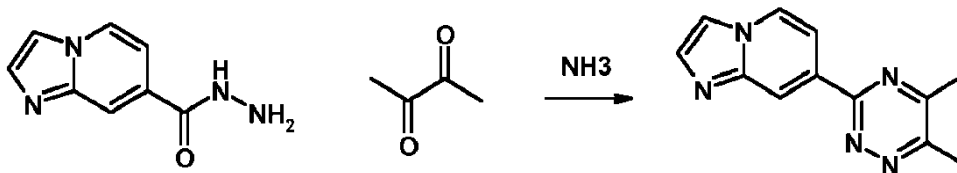
Una mezcla de la amina (75 mg en crudo), isocianato de etilo (200 μ l) y 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que la temperatura se elevara a 40°C. Después de 2 horas a esta temperatura, se añadió una porción adicional de isocianato de etilo (100 μ l) y la reacción se dejó a esta temperatura durante la noche. La reacción se dejó enfriar antes de la adición de agua (5 ml). La reacción se calentó a 40°C durante 1 hora, luego la reacción se dejó enfriar y se añadió diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó en columna de sílice Biotage eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. La sal de hidrocloreto se formó utilizando el método descrito en el Procedimiento Z5. Rendimiento = 2 mg. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322$

^1H RMN (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.76 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 3.35 (oscurecido, 2H), 1.22 (3H, t).

Ejemplo 118

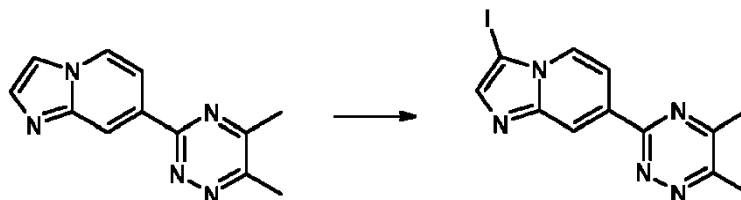
1-{3-[7-(5,6-Dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto

Etapa 1:



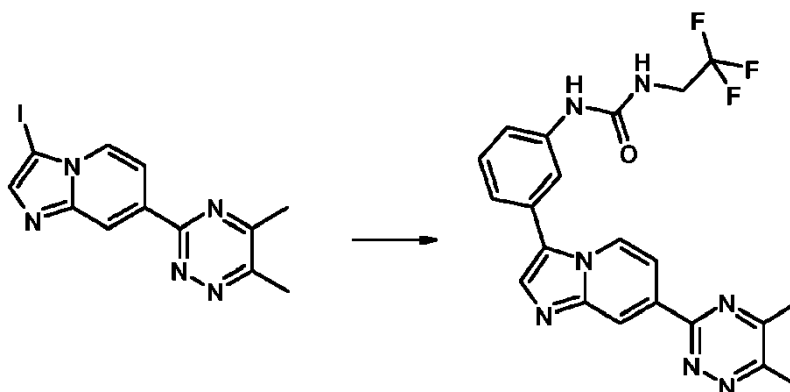
Una mezcla de la hidrazida (Chezal J M et al., Tetrahedron 2002, 58(2), 295-308, 705 mg, 4.0 mmol), diacetilo (379 mg, 4.4 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió amoníaco en metanol (2M, 10 ml) y, después de agitar durante 30 minutos, se calentó a 110°C en un tubo de sellado en un microondas durante 70 minutos. La reacción se filtró luego para eliminar un sólido durante un tiempo. Los licores se concentraron y se purificaron en una columna de sílice Biotage eluyendo con metanol/diclorometano al 0-10%. El producto se purificó adicionalmente mediante trituración con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido blanquecino (277 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226$.

Etapa 2:



Preparado utilizando el método descrito en la ruta general A, procedimiento A2. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$.

Etapa 3:



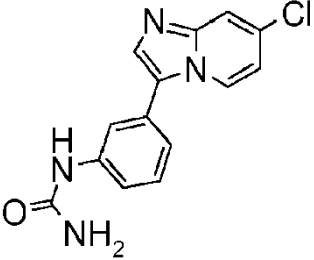
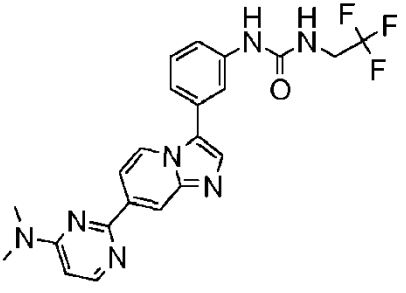
Preparado utilizando el método descrito en la Ruta general A, Procedimiento A4, con calentamiento convencional a 80°C durante la noche. El producto se purificó por columna de sílice Biotage eluyendo con acetato de etilo al 0-15%/éter de petróleo. El producto se salaba usando el método descrito en el Procedimiento Z5. MS: $[M+H]^+ = 442$.

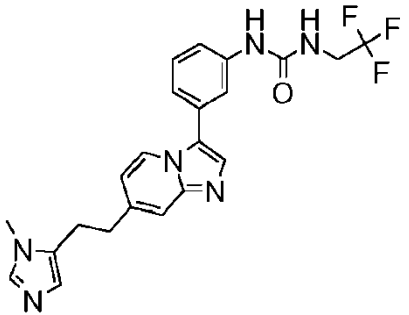
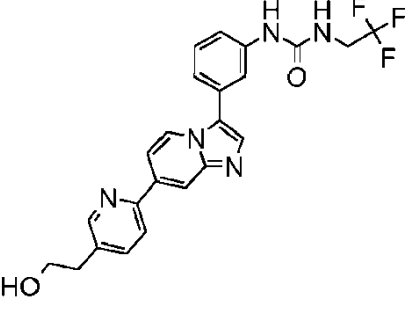
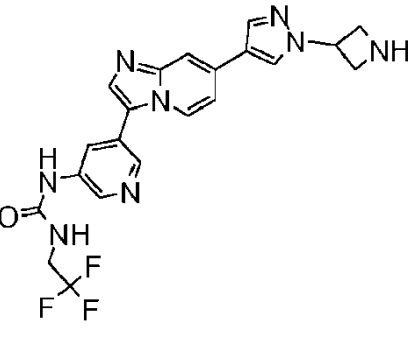
- 5 ^1H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 9.02 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.81 (3H, s), 2.74 (3H, s).

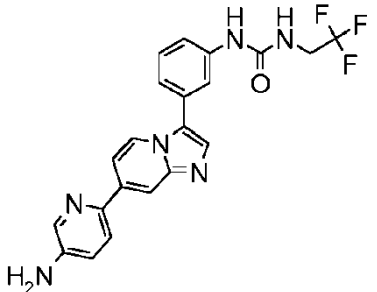
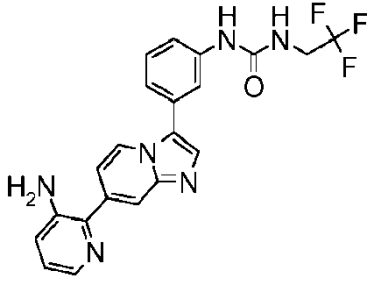
Ejemplos 119 a 125

Si siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos expuestos en la Tabla siguiente.

Todos los datos de MS son $[M+H]^+$

Ej.	Compuesto y Nombre	N.M.R. Dato	M.S	Procedimiento
119 Ej. de Ref.	 [3-(7-Chloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenil)-urea	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.71 (1H, s), 8.54 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.49-7.35 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 5.92 (2H, s).	287	Procedimiento E4 usando NH ₃ 2N en MeOH
120	 1-{3-[7-(4-Dimetilamino-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto	^1H RMN (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.05 (1H, d), 8.87 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.29-8.20 (1H, m), 8.11 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.51-7.38 (2H, m), 7.12 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.65-3.39 (6H, m).	456	Ruta general B. Procedimiento B3c usando (2-cloro-pirimidin-4-il)-dimetilamina

Ej.	Compuesto y Nombre	N.M.R. Dato	M.S	Procedimiento
121 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[2-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.50 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.51-7.34 (3H, m), 7.28 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.75 (1H, s), 3.95 (2H, q), 3.65 (3H, s), 3.15-2.98 (4H, m).</p>	443	Ruta general C. Procedimiento C2 usando 5-etinil-1-metil-1H-imidazoleol (tiempo de reacción 5 h), procedimiento G
122 Ej. de Ref.	 <p>1-(3-{7-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.81 (3H, d), 7.76-7.66 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.28 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.84 (2H, t), 2.90 (2H, t).</p>	456	Ruta general B, Procedimiento B3c utilizando boronato del Procedimiento B2 y X14
123 Ej. de Ref.	 <p>1-{5-[7-(1-azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.63-8.51 (2H, m), 8.51-8.43 (1H, m), 8.43-8.36 (1H, m), 8.33 (2H, s), 8.29 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.32 (1H, dd), 5.57-5.44 (1H, m), 4.60 (4H, d), 3.97 (2H, q).</p>	457	Ruta general B: procedimiento A1; A2; A4 utilizando las condiciones del procedimiento B3d (sustituyendo PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ por Pd (PPh ₃) ₄ y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea del procedimiento D4; B2, procedimiento B3c usando 1-azetidin-3-il-4-bromo-1H-pirazol preparado usando las condiciones en procedimiento X3 (pasos 1 y 2)

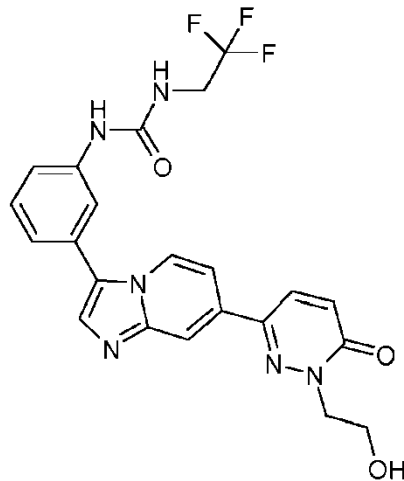
Ej.	Compuesto y Nombre	N.M.R. Dato	M.S	Procedimiento
124 Ej. de Ref.		<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.30-8.19 (2H, m), 8.10-8.06 (1H, m), 8.00-7.91 (1H, m), 7.81 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.51-7.37 (2H, m), 3.95 (2H, q).</p>	427	Ruta general B. Procedimiento B3c con 6-cloro-piridin-3-ilamina
	1-{3-[7-(5-amino-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto			
125 Ej. de Ref.		<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 9.05 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.18 (1H, dd), 8.14-8.07 (1H, m), 7.93 (1H, dd), 7.86-7.75 (2H, m), 7.61 (1H, t), 7.51-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q).</p>	427	Ruta general B. Procedimiento B3c con 2-cloro-piridin-3-ilamina
	1-{3-[7-(3-amino-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto			

Ejemplos 126A-159B

5 Los siguientes compuestos pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento. En particular, el asociado de acoplamiento apropiado, como el haluro aromático requerido o el ácido borónico aromático, se utilizará en la reacción de acoplamiento cruzado con 1-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea o 1-[3-(7-boronato-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea. Los socios de acoplamiento requeridos están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando los métodos descritos en este documento.

Ejemplo 126A

1-(3-{7-[1-(2-Hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



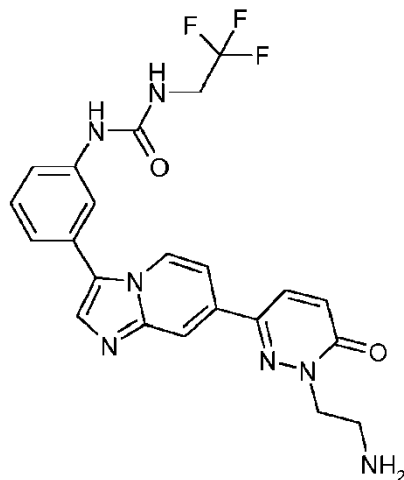
Ejemplo 126B

El Ejemplo 126B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Dato RMN (solvente)	Dato MS
126B		1-(3-(7-[1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il} -fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro	Ruta B general, seguida del procedimiento B3d utilizando 6-cloro-2-(2-cloroetil)-2H-piridazin-3-ona	(Me-d3-OD): 8.88 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.33-8.19 (2H, m), 8.14 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.46 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.95 (2H, q)	473

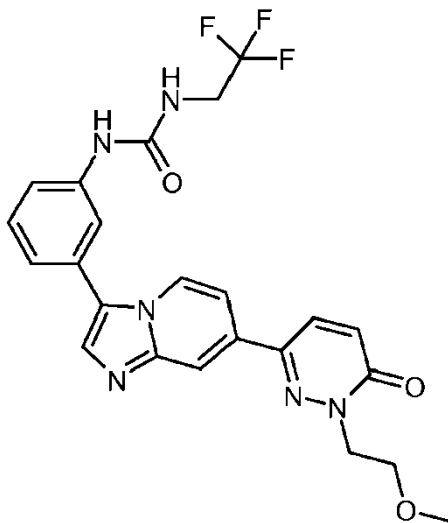
5 Ejemplo 127A

1-(3-(7-[1-(2-amino-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



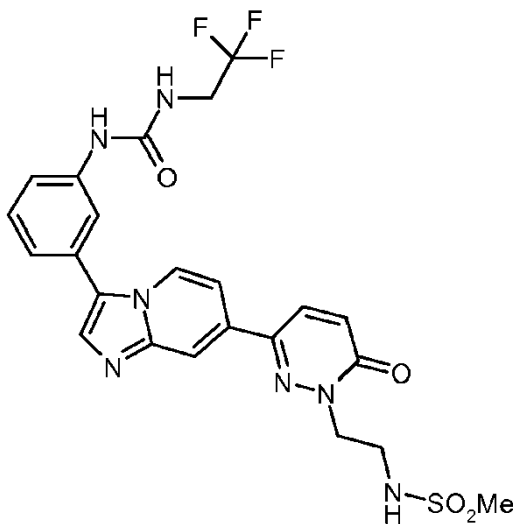
Ejemplo 128A

1-(3-{7-[1-(2-metoxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



Ejemplo 129A

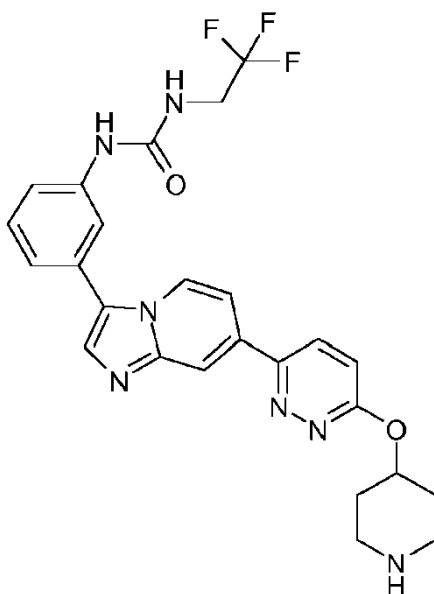
1-(3-{7-[1-(2-metilamino-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



5

Ejemplo 130A

1-(3-{7-[6-(Piperidin-4-iloxi)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



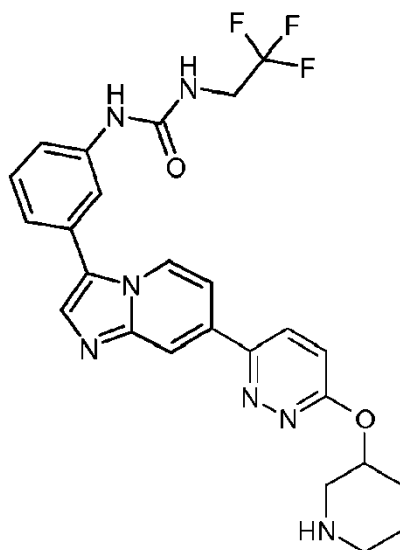
Ejemplo 130B

El Ejemplo 130 B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
130B		1-(3-{7-[6-(Piperidin-4-iloxi)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreto	Ruta general B: procedimiento B1, procedimiento B2, procedimiento B3c utilizando 3-cloro-6-(piperidin-4-iloxi)-piridazina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.96 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.33-8.23 (2H, m), 8.08 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.51-7.37 (3H, m), 5.74-5.65 (1H, m), 3.96 (2H, q), 3.55-3.46 (2H, m), 2.46-2.33 (2H, m), 2.30-2.17 (2H, m), 2.06-1.98 (1H, m), 1.29-1.18 (1H, m).	512

5 Ejemplo 131A

1-(3-{7-[6-(Piperidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



Ejemplo 131B

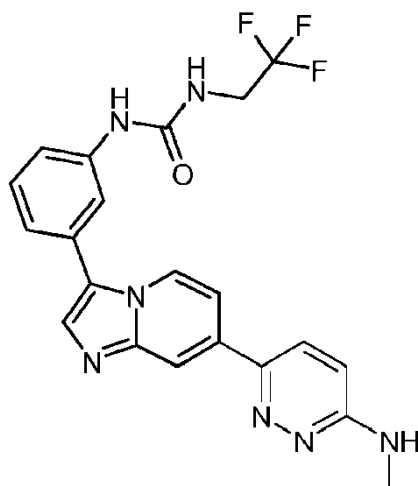
El Ejemplo 131B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
131B		1-(3-{7-[6-(Piperidin-3-iloxy)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloruro	Ruta general B: procedimiento B1, procedimiento B2, procedimiento B3c utilizando 3-cloro-6-(piperidin-3-iloxy)-piridazina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.96 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.34-8.23 (2H, m), 8.12-8.03 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.55-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.96 (2H, q), 3.74-3.60 (1H, m), 3.60-3.47 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 3.28-3.16 (1H, m), 2.32-2.07 (3H, m), 1.99-1.87 (1H, m).	512

5

Ejemplo 132A

1-{3-[7-(6-metilamino-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



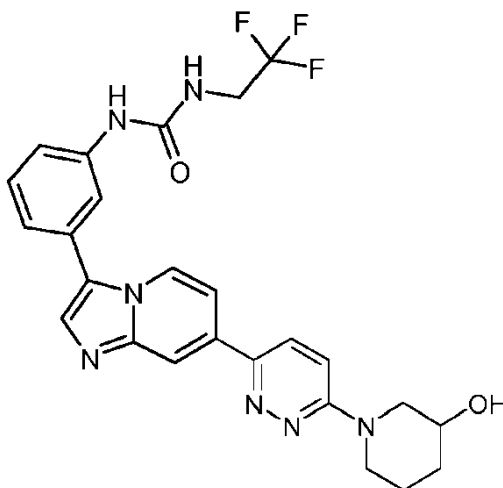
Ejemplo 132B

El Ejemplo 132B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
132B		1-{3-[7-(6-Metilamino-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato	Ruta general B: B1, B2, B3c usando (6-cloro-piridazin-3-il)-metil-amina	(Me-d3-OD): 8.98 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.17 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 7.79-7.71 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.49-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.21 (3H, s).	442

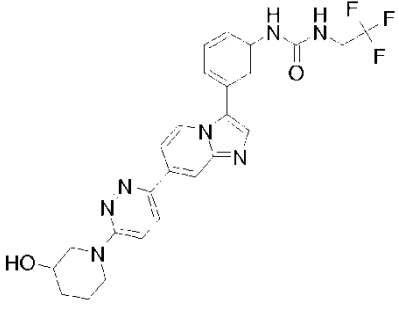
5 Ejemplo 133A

1-(3-{7-[6-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



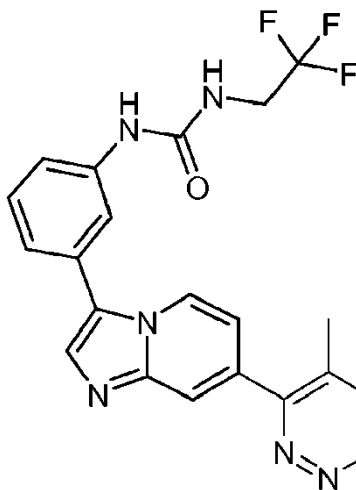
Ejemplo 133B

El Ejemplo 133B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
133B		1-(3-{7-[6-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-piridazin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea hidrocloreuro	Ruta general B: B1, B2, procedimiento B3c usando 1-(6-bromo-piridazin-3-il)-piperidin-3-ol, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.95 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.07 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.44 (2H, dd), 4.06 (1H, s), 4.02-3.87 (5H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 2.16-1.98 (2H, m), 1.90-1.72 (2H, m).	512

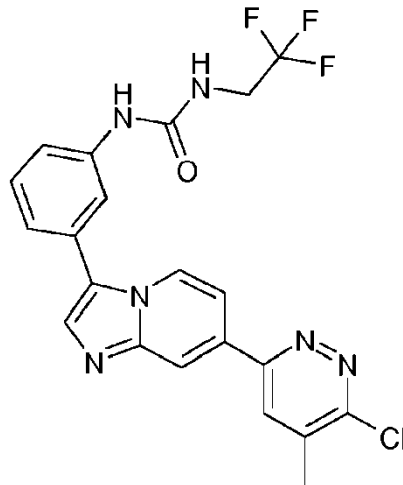
Ejemplo 134A

- 5 1-{3-[7-(4-Metil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea



Ejemplo 135A

- 1-{3-[7-(6-Cloro-5-metil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



Ejemplo 135B

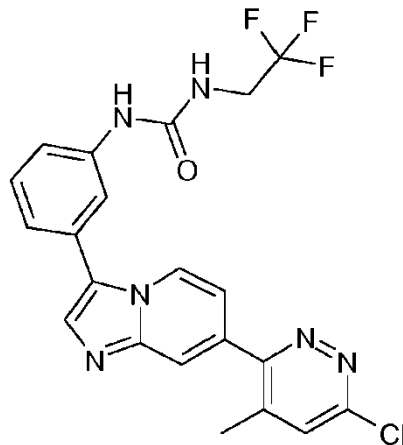
El Ejemplo 135B se preparó de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
135B		1-{3-[7-(6-Chloro-5-metil-piridazin-3-il)-imidazo-[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea Trifluoroacetato	La ruta general B en el paso B3d utilizó 3,6-dicloro-4-metilpiridazina	(Me-d3-OD): 8.96 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.28 (2H, d), 8.04 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.41 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.60 (3H, s).	461

5

Ejemplo 136A

1-{3-[7-(6-Chloro-4-metil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



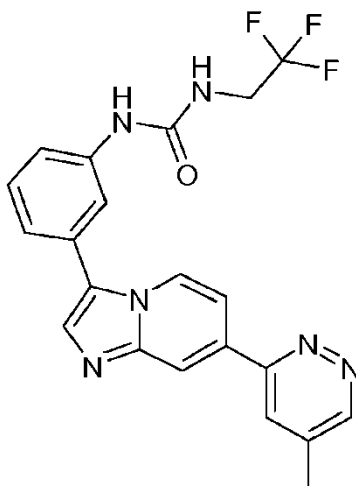
Ejemplo 136B

El ejemplo 136B se preparó de acuerdo con los procedimientos establecidos en la tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
136B		1-{3-[7-(6-Cloro-4-metil-piridazin-3-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea Trifluoroacetato	La ruta general B en el paso B3d utilizó 3,6-dicloro-4-metilpiridazina	(Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.30 (2H, s), 8.06 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.54 (3H, s).	461

Ejemplo 137A

1-{3-[7-(5-Metil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)urea



5

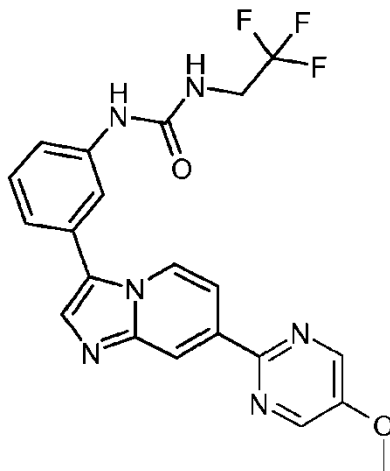
Ejemplo 137B

El Ejemplo 137B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
137B		1-{3-[7-(5-Metil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro	La ruta general B en el paso B3c usa 3-cloro-5-metilpiridazina	(Me-d3-OD): 9.48 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.53-7.46 (1H, m), 7.44 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.71 (3H, s).	427

Ejemplo 138A

1-{3-[7-(5-Metoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



Ejemplo 138B

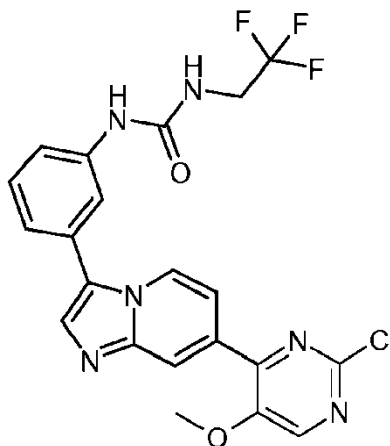
El Ejemplo 138B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
138B		1-{3-[7-(5-Metoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea	Ruta general B: B1, B2, procedimiento B3d utilizando 2-cloro-5-metoxi-pirimidina (irradiación de MW)	(Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.62 (3H, s), 8.04 (1H, dd), 7.88-7.83 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.47-7.40 (1H, m), 7.34 (1H, d), 4.04 (3H, s), 3.96 (2H, q).	443

5

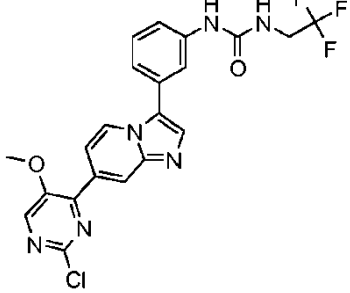
Ejemplo 139A

1-{3-[7-(2-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



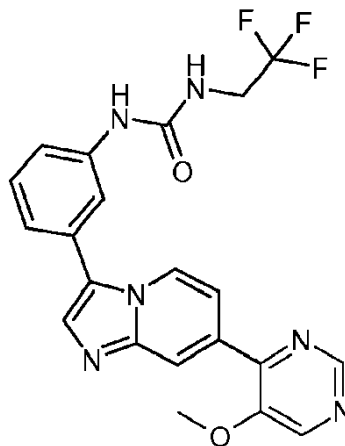
Ejemplo 139B

10 El Ejemplo 139B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
139B		1-{3-[7-(2-Chloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d con 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina.	(Me-d3-OD): 8.56 (3H, d), 7.78 (3H, s), 7.46 (1H, t), 7.42-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, d), 4.13 (3H, s), 3.96 (3H, q).	477

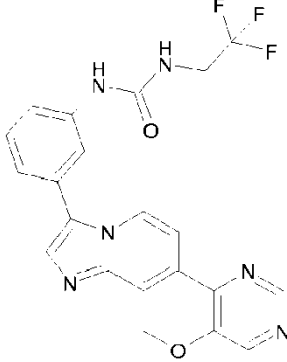
Ejemplo 140A

1-{3-[7-(5-Metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



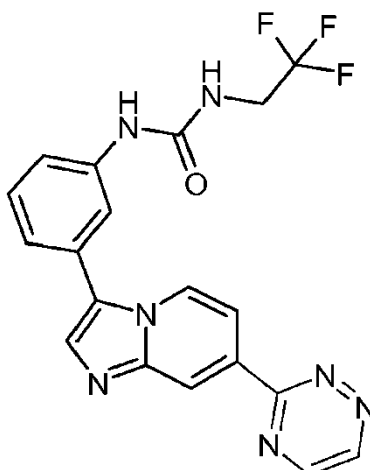
5 Ejemplo 140B

El Ejemplo 140B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

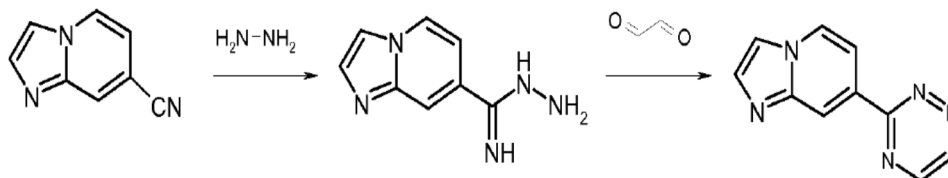
Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
140B		1-{3-[7-(5-Metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocioruro	Ruta general B seguida de B3d utilizando 2,4-dicloro-5-metoxi-pirimidina, luego el procedimiento G.	(Me-d3-OD): 9.02 (1H, s), 8.97-8.85 (3H, m), 8.42 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.42 (1H, d), 4.22 (3H, s), 3.96 (2H, q).	443

Ejemplo 141A

1-{3-[7-[1,2,4]Triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



El compuesto del título podría prepararse por las rutas aquí descritas o utilizando los reactivos que se detallan a continuación:



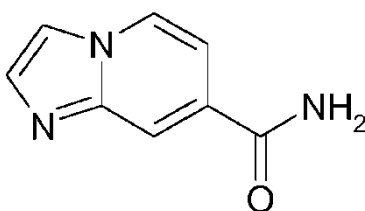
5 Ejemplo 141B

El Ejemplo 141B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
141B		1-[3-(7-[1,2,4]triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea	Se indica a continuación	(Me-d3-OD & CDCl3): 9.26 (1H, d), 8.91-8.80 (2H, m), 8.67 (1H, d), 8.16-8.04 (2H, m), 7.85 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.30 (1H, d), 3.91 (2H, q).	414

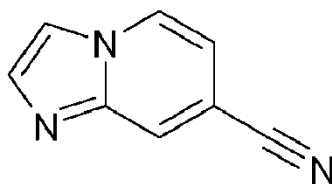
Ejemplo 141B - Proceso para preparar 1-[3-(7-[1,2,4]triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea

10 Etapa (a) amida del ácido imidazo [1,2-a]piridin-7-carboxílico



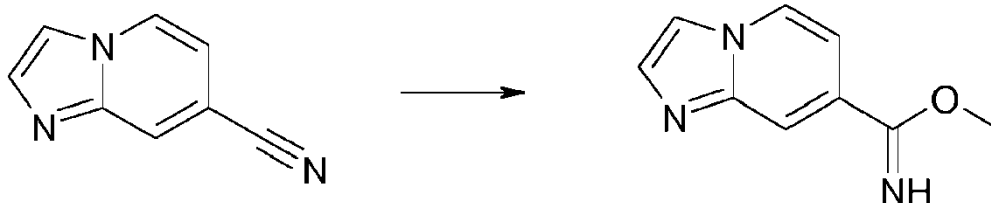
Preparado como se describe en el procedimiento A1 usando 2-aminoisonicotinamida MS: $[M+H]^+$ 162.

Etapa (b) Imidazo [1,2-a]piridin-7-carbonitrilo



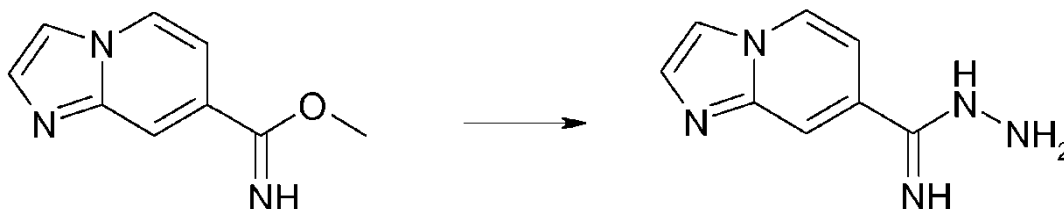
- 5 A una solución de amida de ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (38 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.066 ml, 0.47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0.39, 2.83 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de cargar la mezcla cruda en un cartucho SCX SPE, se lavó con MeOH y se eluyó con el producto con NH_3 2M/MeOH. La eliminación del disolvente al vacío produjo los compuestos del título (32 mg). MS: $[M+H]^+$ 143.

Etapa (c) Hidrocloruro de éster metílico del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboximídico



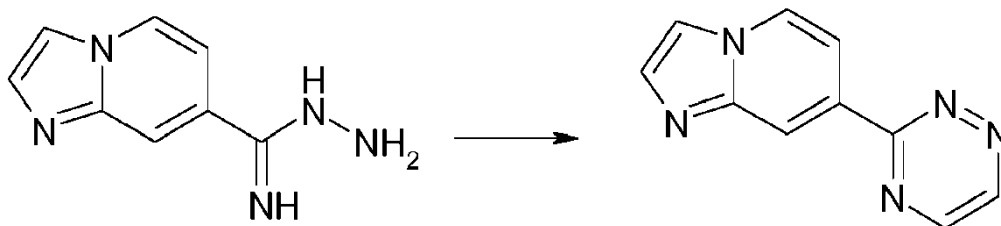
- 10 Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una mezcla de imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo (1.0 g, 7.0 mmol), metanol (10 ml) y éter (25 ml) a temperatura ambiente durante 3 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El material sólido se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar un sólido de color canela puro al 80% (1.7 g). MS: $[M+H]^+$ = 176

15 Etapa (d) Ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboximídico, hidrazida



- 20 Se añadió hidrato de hidrazina (80% en agua, 0.25 ml, 2 equiv) a una mezcla de hidrocloruro de éster metílico del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboximídico (1.0 g, 4.7 mmol, 1 equiv) en metanol (30 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de dejar reposar toda la noche, se eliminó cualquier sólido por filtración al vacío y la solución se concentró al vacío y se volvió a concentrar en metanol y se usó en crudo sin purificación adicional en la etapa de ciclación.

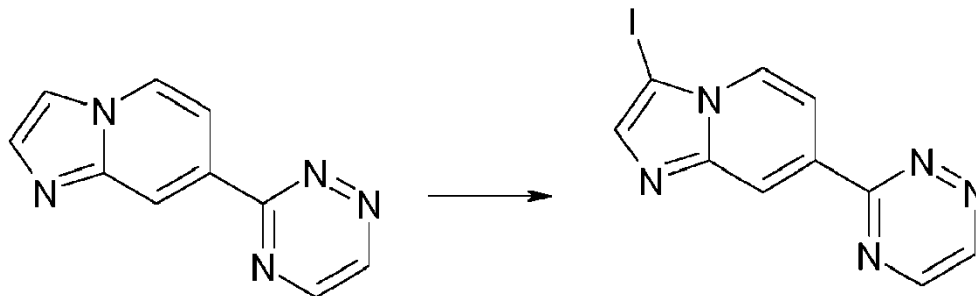
Etapa (e) 7-[1,2,4]Triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina



- 25 A la mitad del material de la etapa d (aproximadamente 2.3 mmol) se añadió glicoxal (40% en agua, 1 ml) y etanol (15 ml) y la mezcla se calentó a 100 grados centígrados. Después de 1 hora, la reacción se dejó enfriar y se concentró en vacío. Se añadió agua y diclorometano y la mezcla se filtró con succión. Los licores orgánicos se descartaron y la capa acuosa se basificó con una solución de hidróxido de sodio 2N. A esto se añadió diclorometano y la mezcla se filtró

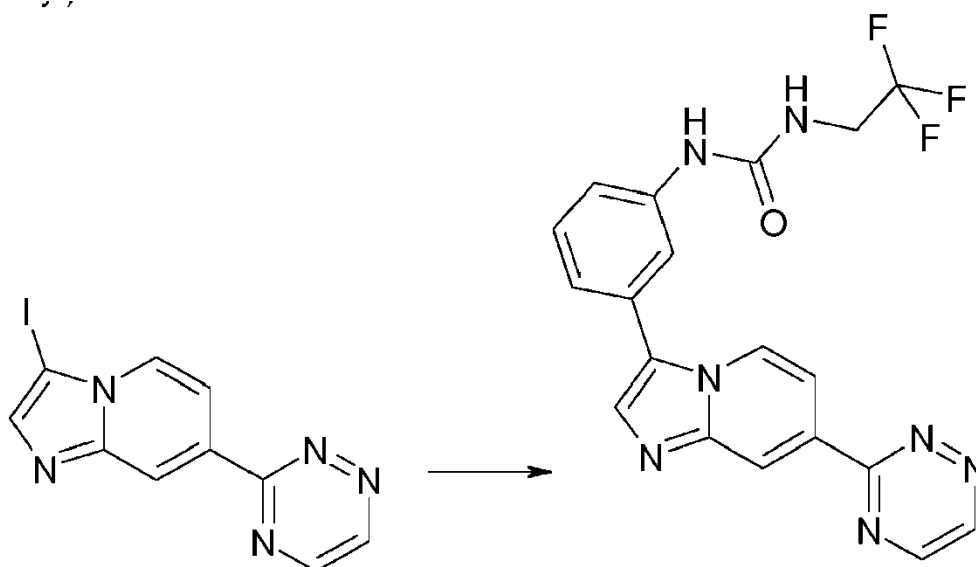
nuevamente con succión. La capa de diclorometano se separó y se concentró para proporcionar 289 mg de un sólido amarillo (80% limpio). MS: $[M+H]^+ = 198$

Etapa (f) 3-yodo-7-[1,2,4]triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina



- 5 La 7-[1,2,4]triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina (280 mg) se yodó según el Procedimiento A2 para proporcionar el compuesto del título (96 mg). MS: $[M+H]^+ = 324$

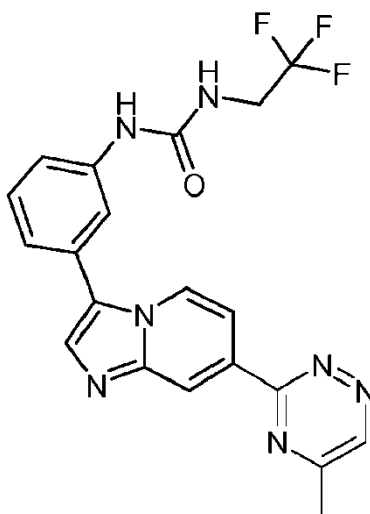
Etapa (g) 1-[3-(7-[1,2,4]Triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2, 2-trifluoroetil)-urea



- 10 3-yodo-7-[1,2,4]triazin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina (96 mg, 0.3 mmol) y 1-[3-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea se acoplaron según el procedimiento D4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (39 mg). ^1H RMN (400 MHz, Me- d_3 -OD & CDCl_3): 9.26 (1H, d), 8.91-8.80 (2H, m), 8.67 (1H, d), 8.16-8.04 (2H, m), 7.85 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.30 (1H, d), 3.91 (2H, q). MS: $[M+H]^+ = 414$

Ejemplo 142A

1-[3-[7-(5-Metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2,a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



El compuesto del título podría prepararse por las rutas descritas en el presente documento o usando los reactivos presentados anteriormente, pero utilizando aldehído pirúvico en lugar de glioxal.

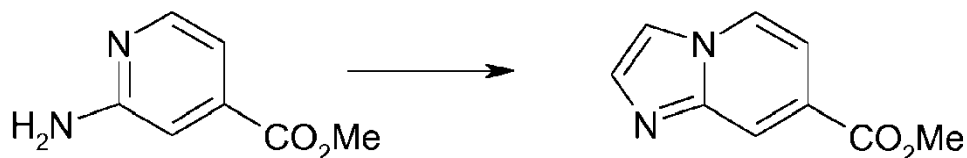
Ejemplo 142B

- 5 El Ejemplo 142B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
142B		1-{3-[7-(5-Metil-[1,2,4] triazin-3-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil}-3-(2, 2,2-trifluoroetil)urea	Se indica a continuación	(DMSO-d6): 9.34 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.67 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.55-7.43 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.87 (1H, t), 3.99-3.88 (2H, m), 2.65 (3H, s).	428

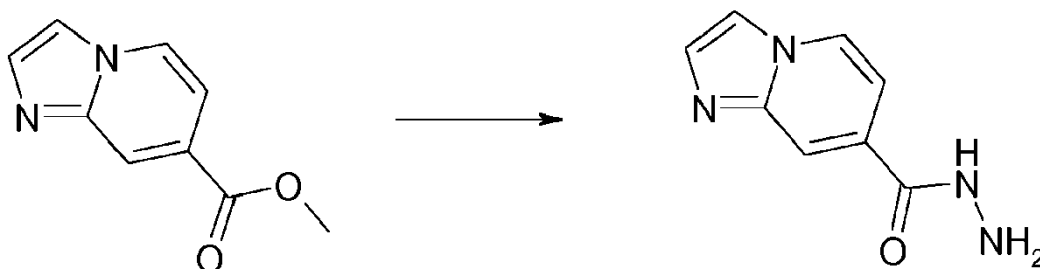
Ejemplo 142B - Proceso para preparar 1-{3-[7-(5-Metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea

Etapa (a): Metil imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato



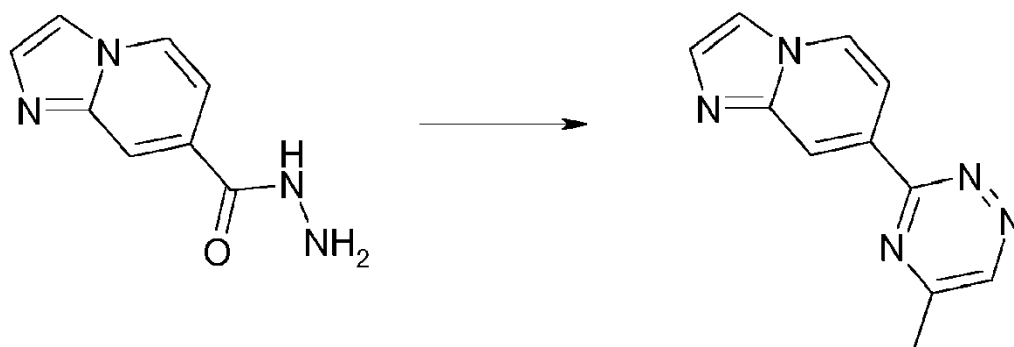
10 A una solución de 2-aminopiridin-4-carboxilato de metilo (10.0 g, 66 mmol, 1.0 equiv.) en EtOH (150 ml) se añadió NaHCO₃ (11.1 g, 132 mmol, 2.0 equiv) seguido de cloroacetaldehído (13.0 ml, 99 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla cruda se sometió a partición entre agua y EtOAc. El precipitado resultante se lavó con Et₂O y se recristalizó en MeOH/Et₂O para proporcionar 8.4 g de producto. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.66 (1H, d), 8.16 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.33 (1H, d), 3.90 (3H, s). MS: [M+H]⁺ = 177.

Etapa (b) Hidrazida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico



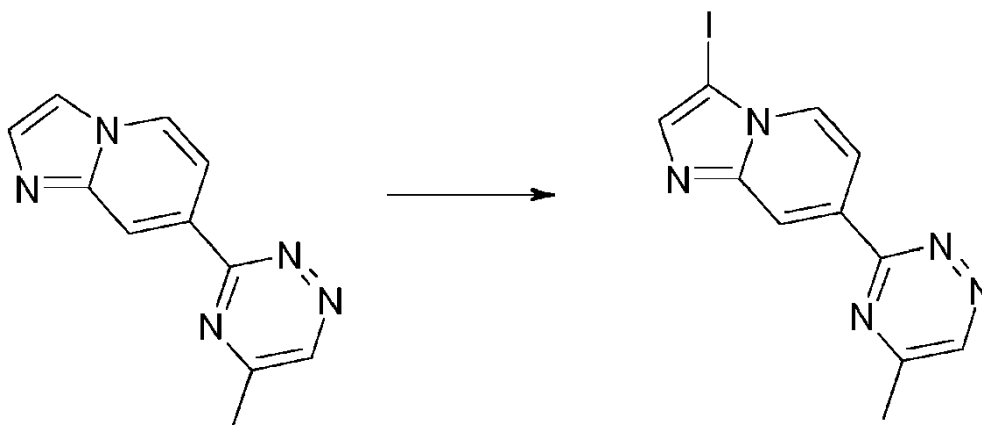
- A una suspensión de metil-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato (0.3 g, 1.7 mmol, 1.0 equiv) en etanol (3 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0.414 ml, 8.52 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h, luego se dejó enfriar. El sólido se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter, luego se secó para proporcionar 0.209 g de producto. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9.95 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.05 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.58 (2H, s).

Etapa (c) 7-(5-Metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina



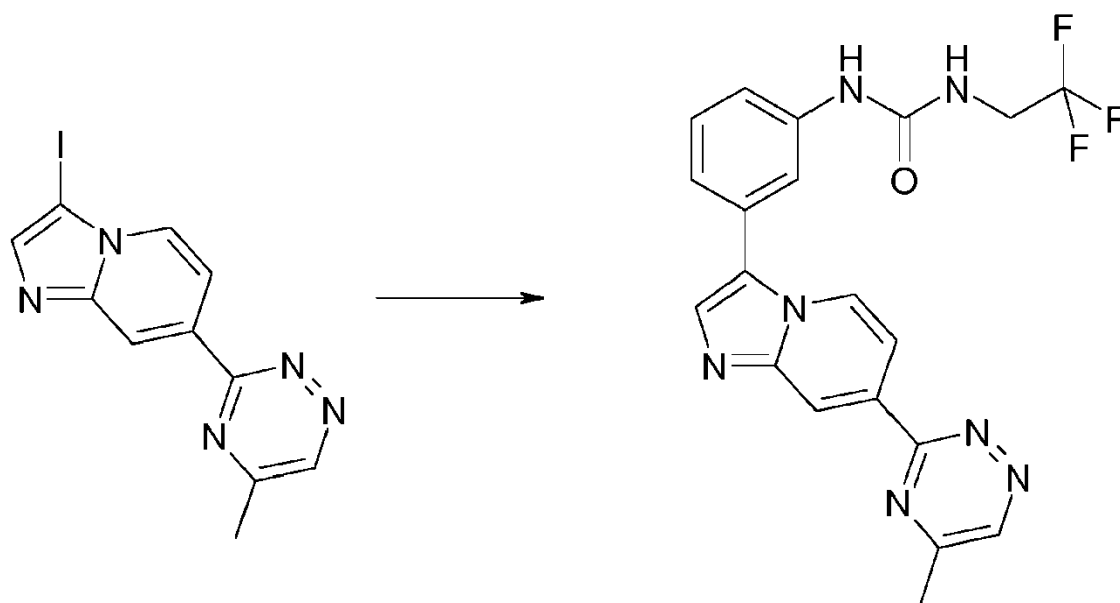
- Una suspensión de hidrazida de ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (705 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) y aldehído pirúvico (40% en peso en agua, 0.8 ml) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añadió amoníaco (2M en metanol, 10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de calentar a 100 grados C en un microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, el sólido (material de partida recuperado) se retiró por filtración y los licores se purificaron por cromatografía en columna (0-10% de metanol/diclorometano) proporcionando 200 mg de un sólido amarillo. MS: [M+H]⁺ = 212

Etapa (d) 3-yodo-7-(5-metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina



- 7-(5-Metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (200 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) y N-yodosuccinamida (300 mg, 1.3 mmol, 1.4 equiv) en dimetilformamida (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió éter dietílico y el sólido resultante se aisló mediante filtración a vacío proporcionando 120 mg de un sólido amarillo. MS: [M+H]⁺ = 338

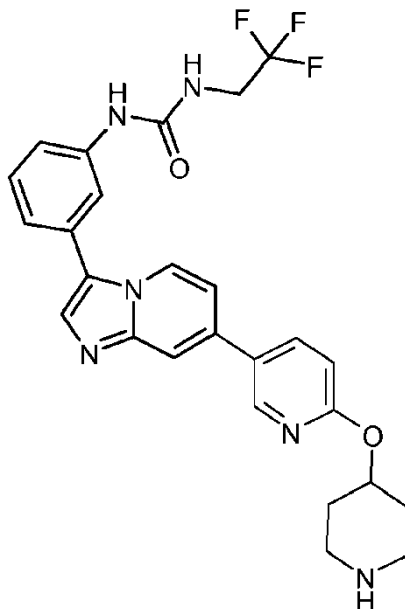
Etapa (e) 1-{3-[7-(5-Metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



5 3-yodo-7-(5-metil-[1,2,4]triazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (120 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) y 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea se acoplaron de acuerdo con el procedimiento D4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (85 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9,34 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,67 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,55-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, d), 6,87 (1H, t), 3,99-3,88 (2H, m), 2,65 (3H, s). MS: $[M+H]^+ = 428$

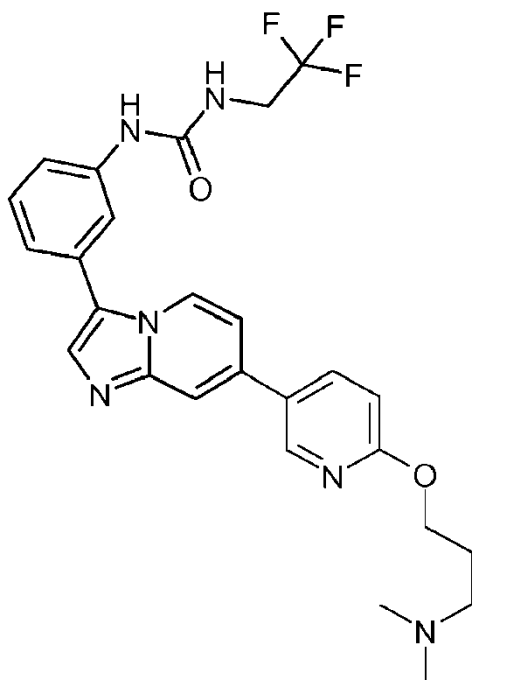
Ejemplo 143A (Ej. de Ref.)

1-(3-{7-[6-(Piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



10 Ejemplo 144A (Ej. de Ref.)

1-(3-{7-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



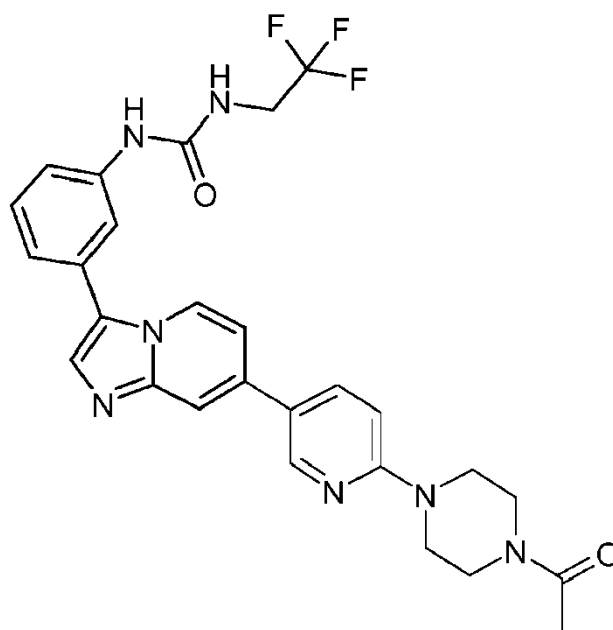
Ejemplo 144B

El Ejemplo 144B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la siguiente tabla.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
144B Ej. de Ref.		1-(3-{7-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro	Ruta general A: A1, A2, A3, A4, A5a que usan dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)piridin-2-iloxi]-propilamina, procedimiento Z5	(DMSO-d6): 9.66 (1H, s), 8.86-8.77 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.35 (1H, dd), 8.29 (1H, s), 7.92 (2H, s), 7.60-7.49 (2H, m), 7.36-7.21 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.03-3.87 (2H, m), 3.28-3.13 (2H, m), 2.78 (7H, d), 2.20 (2H, s).	513

5 Ejemplo 145A (Ej. de Ref.)

1-(3-{7-[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



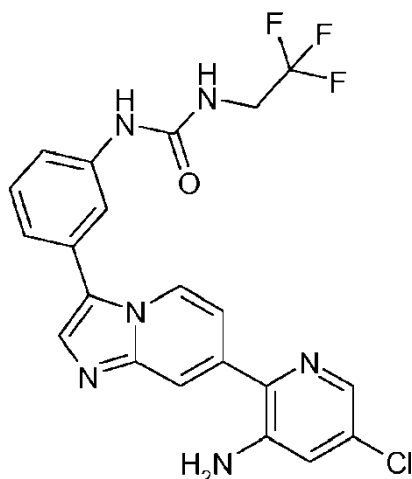
Ejemplo 145B

El Ejemplo 145B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
<u>145B</u> <u>Ej. de</u> <u>Ref.</u>		1-(3-{7-[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea hidrocloreto	Ruta general A: A1, A2, A3, A4 y A5a que usan 1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etanona, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.92 (1H, d), 8.67-8.56 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.95-7.85 (1H, m), 7.67-7.53 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.40 (1H, d), 4.02-3.87 (10H, m), 2.21 (3H, s).	538

5 Ejemplo 146A (Ej. de Ref.)

1-{3-[7-(3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



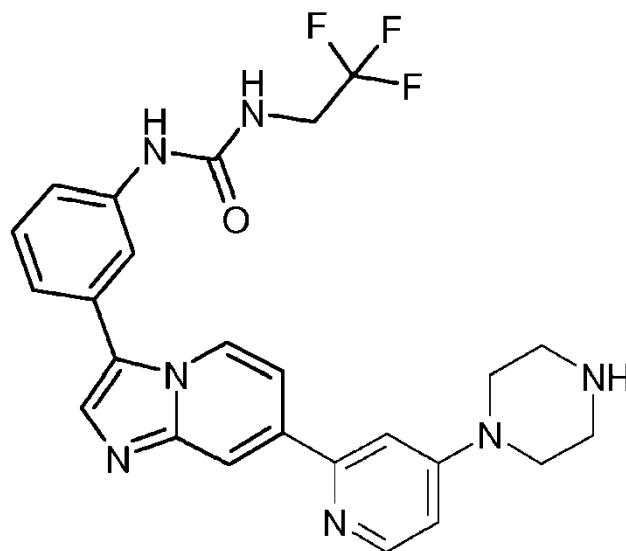
Ejemplo 146B

El Ejemplo 146B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
146B Ej. de Ref.		1-{3-[7-(3-Amino-5-cloro-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea formiato	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2,5-dicloro-piridin-3-ilamina	(Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.54-7.44 (1H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 7.34-7.24 (2H, m), 3.95 (2H, q).	461

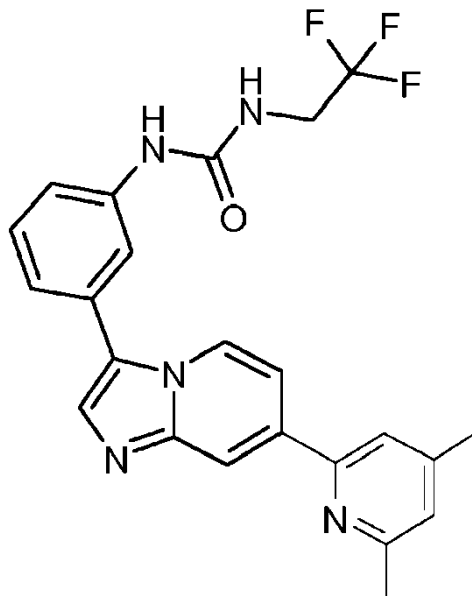
5 Ejemplo 147A (Ej. de Ref.)

1-{3-[7-(4-Piperazin-1-il-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea



Ejemplo 148A (Ej. de Ref.)

1-{3-[7-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro)-etil)-urea



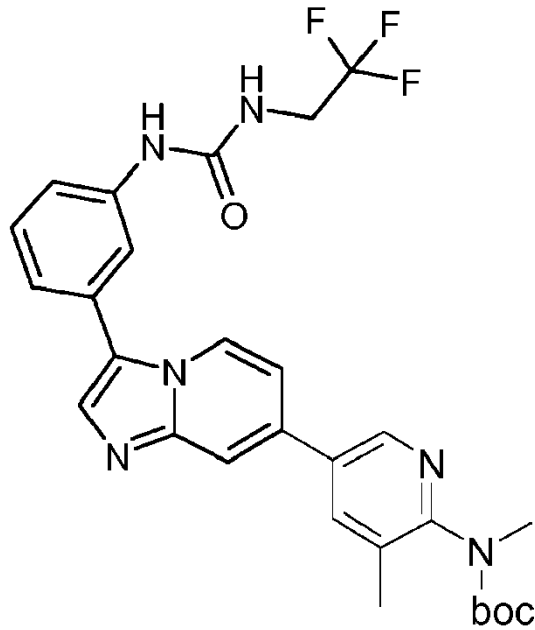
Ejemplo 148B

El Ejemplo 148B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
148B <u>Ej. de Ref.</u>		1-{3-[7-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato	Ruta general B: B1, procedimiento B2, procedimiento B3d con 2-cloro-4,6-dimetilpiridina	(Me-d3-OD): 8.67 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.18(1H, s), 7.90-7.84 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.16 (1H, s), 3.96 (2H, q), 2.59 (3H, s), 2.45 (3H, s).	440

5

Ejemplo 149A (Ej. de Ref.)



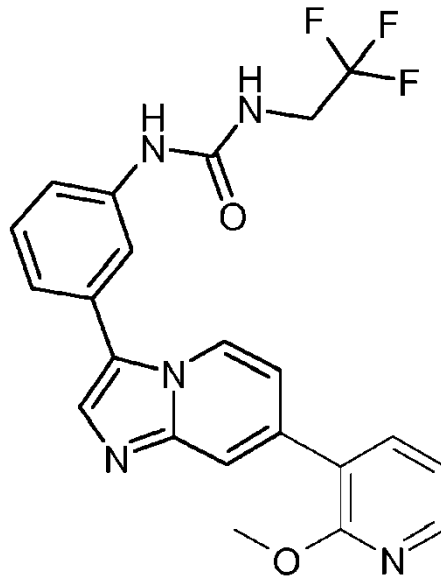
Ejemplo 149B (Ej. de Ref.)

El Ejemplo 149B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
149B		éster tert-butílico del ácido metil-[3-metil-5-(3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-piridin-2-il)-carbámico	Ruta general A: A1, A2, A3, A4, A5a usando éster tert-butílico del ácido metil-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-carbámico	(Me-d3-OD): 8.76-8.64 (2H, m), 8.19 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.40 (2H, d), 7.33 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.25 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.47 (9H, s).	555

5 Ejemplo 150A (Ej. de Ref.)

1-{3-[7-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



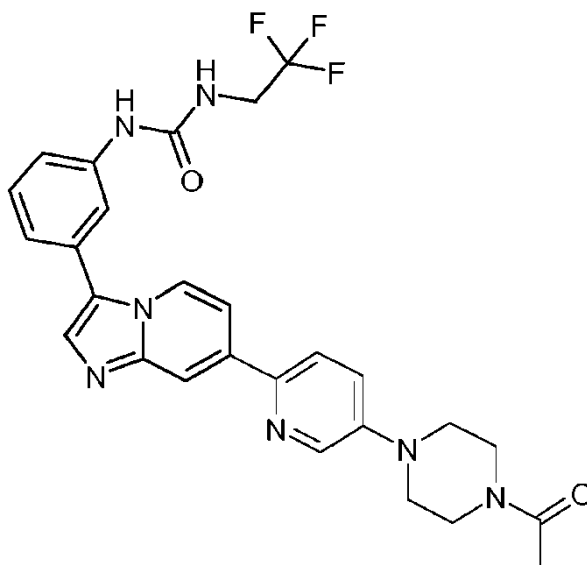
Ejemplo 150B

El Ejemplo 150B se preparó de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Tabla a continuación.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
150B Ej. de Ref.		1-(3-[7-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil] -3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato	La Ruta general B en el paso B3c usó (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-ilpiridina	(Me-d3-OD): 8.60 (1H, d), 8.26-8.19 (1H, m), 8.16 (1H, s), 7.96-7.88 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.43-7.34 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.17-7.06 (1H, m), 4.02 (3H, s), 3.99-3.88 (2H, m).	442

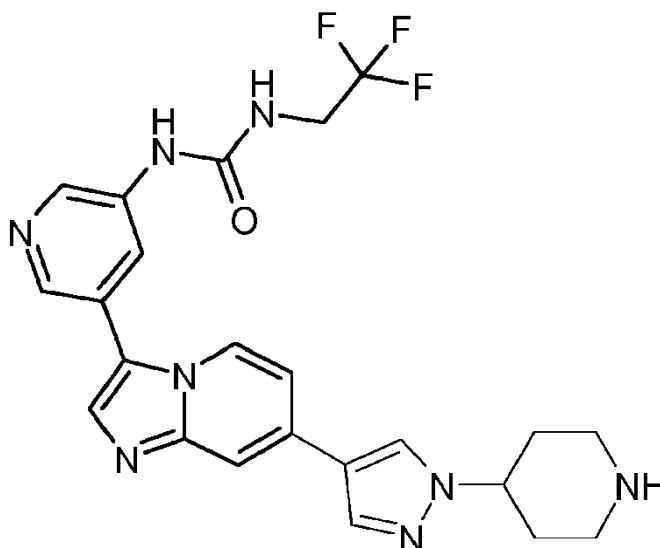
5 Ejemplo 151A (Ej. de Ref.)

1-(3-{7-[5-(4-Acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



Ejemplo 152A (Ej. de Ref.)

1-{5-[7-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



5 Ejemplo 152B

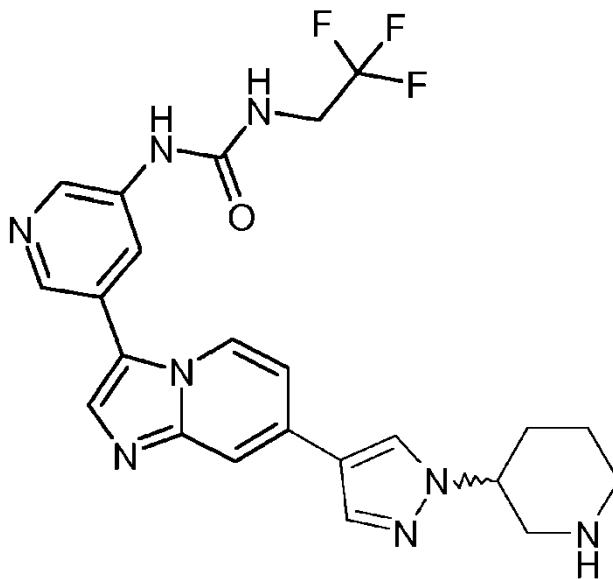
El Ejemplo 152B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Tabla a continuación.

Ej.	Compuesto	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
152B Ej. de Ref.		1-{5-[7-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato	Ruta general B: B1 usando el monómero del procedimiento D4, B2, B3c usando el monómero del procedimiento X2, luego Z1	(Me-d3-OD): 8.62-8.51 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.43-8.24 (4H, m), 8.08 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.32 (1H, d), 4.71-4.55 (1H, m), 3.97 (2H, q), 3.61 (2H, d), 3.30-3.12 (2H,	485

Ej.	Compuesto	Nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
				m), 2.47-2.24 (4H, m).	

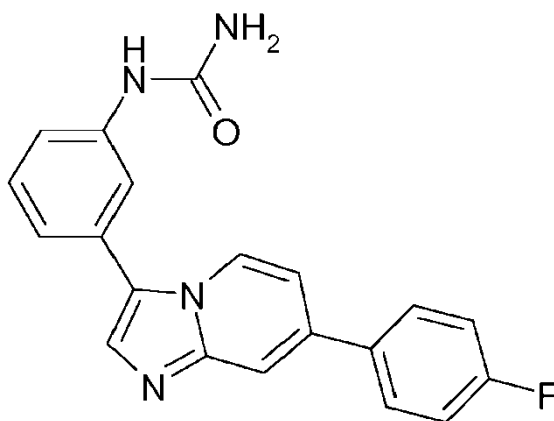
Ejemplo 153A (Ej. de Ref.)

1-{5-[7-(1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



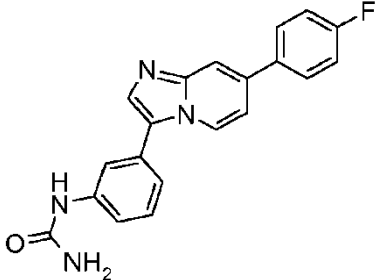
Ejemplo 154A (Ej. de Ref.)

5 {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea



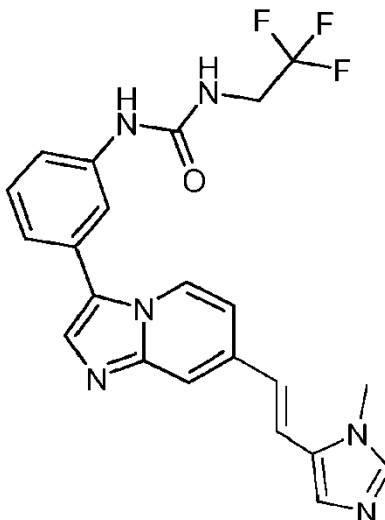
Ejemplo 154B

El ejemplo 154B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en la tabla a continuación.

Ej.	Compuesto	Nombre	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
154B Ej. de Ref.		Hidrocloruro de {3- [7-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea	Ruta general D: D1, D2 con ácido 4-fluorofenilborónico y A5c pero calentando térmicamente, procedimiento D3, D5 (sustituyendo Na ₂ CO ₃ por K ₃ PO ₄) usando [3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea, Z5	(DMSO-d ₆): 8.99 (1H, s), 8.79 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.22 (1H,s), 8.07-7.98 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.56-7.40 (4H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.03 (1H, s).	347

Ejemplo 155A (Ej. de Ref.)

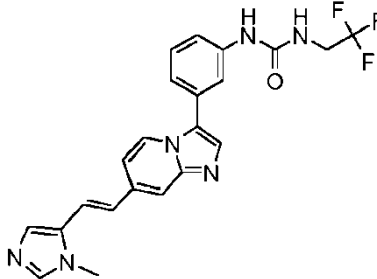
1-(3-{7-[(E)-2-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



- 5 El isómero E del compuesto del título podría prepararse por las rutas descritas en este documento o por hidrogenación selectiva, usando paladio envenenado en el precursor de alquino.

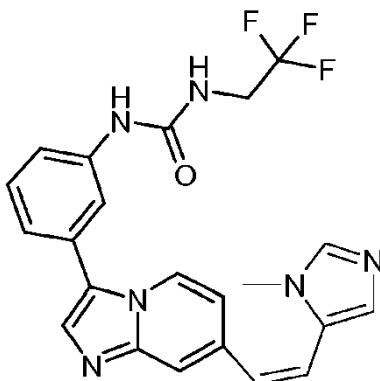
Ejemplo 155B

El Ejemplo 155B se preparó de acuerdo con el procedimiento establecido en la Tabla a continuación.

Ej.	Compuesto	Nombre	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
155B Ej. de Ref.		1-(3-{7-[(E)-2-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloruro	Ruta general H usando hidrocloruro de 5-(clorometil)-1H-imidazol en el paso H3	(Me-d ₃ -OD): 9.00 (1H, s), 8.82 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.94 (1H, dd), 7.68-7.60 (2H, m), 7.60-7.54 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 4.09 (3H, s), 3.96 (2H, q).	441

Ejemplo 156A (Ej. de Ref.)

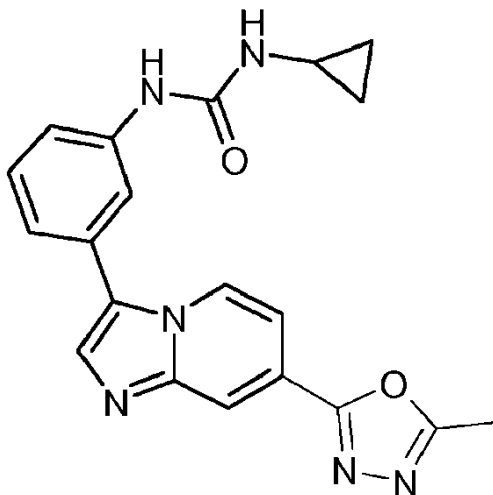
1-(3-{7-[(Z)-2-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-vinil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea



- 5 El isómero Z del compuesto del título podría prepararse por las rutas descritas en el presente documento o utilizando la química de tipo Wittig de 1-[3-(7-formil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea y el iluro de fósforo derivado de 2-(clorometil-1-metil-1H-imidazol).

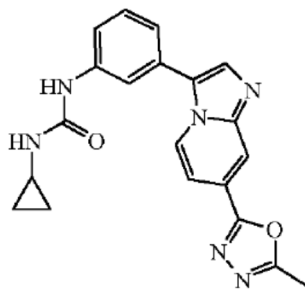
Ejemplo 157A (Ej. de Ref.)

1-ciclopropil-3-{3-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea



- 10 Ejemplo 157B (Ej. de Ref.)

El ejemplo 157B se preparó de acuerdo con el procedimiento que se detalla a continuación.



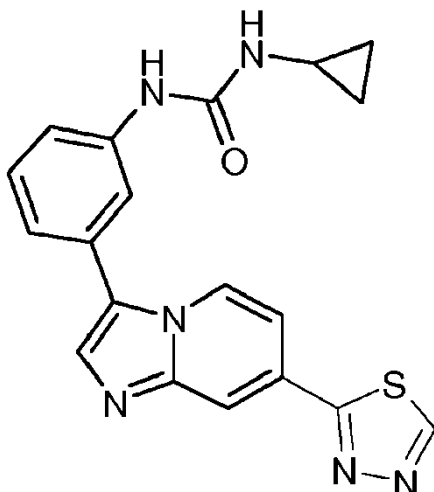
- 15 A una solución del intermedio 39 (490 mg, 1.68 mmol) (de la sección de Preparación del Intermedio a continuación) en trietilamina (0.47 ml) y DMF (20 ml), se añadió el éster del ácido 4-nitrofenil-N-ciclopropilcarbámico [(187 mg, 0.84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Durante un período de 36 horas, se tuvo que

agregar 3 cantidades adicionales de éster del ácido 4-nitrofenil-N-ciclopropilcarbámico (187 mg, 0.84 mmol) para completar la conversión.

- 5 La mezcla se vertió en NH_4OH al 30% y agua, se agitó durante 30 minutos y el precipitado se separó por filtración. Se lavó con ACN y se purificó por fase normal en SiOH esférico 10 μm 60 g PharmPrep MERCK, fase móvil (97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en Et_2O , se filtró y se secó, produciendo 371 mg (59%) de compuesto 157B. MP = 229.6°C (DSC)

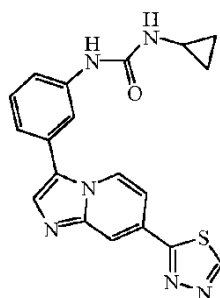
Ejemplo 158A (Ej. de Ref.)

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



- 10 Ejemplo 158B (Ej. de Ref.)

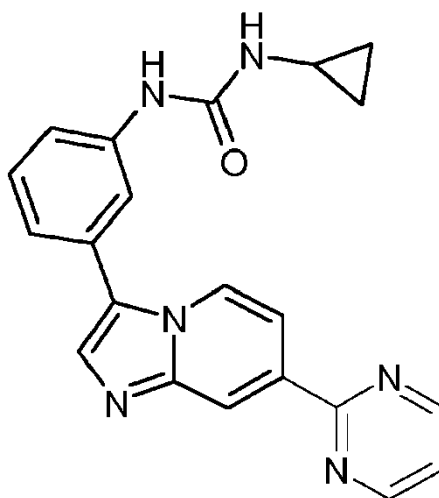
El Ejemplo 158B se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto a continuación.



- 15 Una mezcla de producto intermedio 44 (0.52 g, 1.77 mmol) (de la sección de Preparación del Intermedio a continuación) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.39 g, 1.95 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0.59 ml, 3.54 mmol) a la temperatura ambiente seguida de ciclopropanamina (0.135 ml, 1.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 μm 300 g de MERCK, fase móvil (92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE/ACN (90/10), el precipitado se filtró, se secó a vacío, obteniéndose 589 mg (88%) de compuesto 158B. MP = 205°C (kofler).
- 20

Ejemplo 159A (Ej. de Ref.)

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

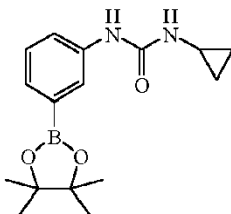


Ejemplo 159B (Ej. de Ref.)

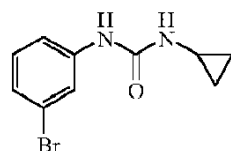
Preparación de los compuestos intermedios para el Ejemplo 159B

Ejemplo 1

5 Preparación del intermedio A



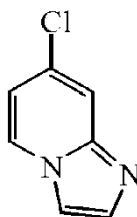
Una mezcla de



10 preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.2 (1.34 g; 5.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2.7 g; 10.5 mmol), acetato de potasio (1.54 g; 15.5 mmol) en dioxano (54 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadieron en porciones acetato de paladio (II) Pd al 47% (0.35 g; 1.57 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1.08 g, 2.62 mmol). Luego la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La solución se vertió sobre agua enfriada. Se añadió EtOAc. La RM se filtró a través de una almohadilla de celite. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 3.1 g (>100%) de intermedio A. El producto se usó sin más purificación.

15 Ejemplo 2

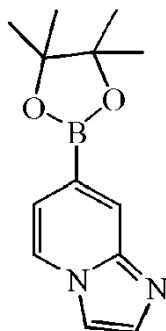
a) Preparación del intermedio B



20 Se calentaron 2-amino-4-cloropiridina (20 g, 156 mmol) y NaHCO₃ (26.14 g, 311 mmol) en EtOH (200 ml) a 60°C. Se añadió gota a gota cloroacetaldehído, solución al 50% en peso en agua (30.1 ml, 233 mmol) y se calentó la RM a 80°C

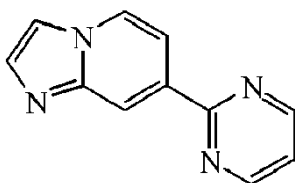
5 durante 1 hora. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se vertió en agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se vertió sobre una mezcla de agua y HCl 3N. La capa acuosa se lavó con EtOAc para eliminar las impurezas orgánicas. Luego, la ley acuosa se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 23.5 g (99%) de compuesto intermedio B.

b) Preparación del intermedio C



10 Intermedio B (10g; 65.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (20 g, 78.65 mmol), K₂CO₃ (13.6 g, 98.3 mmol), triciclohexilfosfina (1.84 g, 6.55 mmol), acetato de paladio (II) 47% Pd (736 mg, 3.3 mmol) en 2-metoxietiléter (100 ml) y agua (133 µl) se calentaron a 100°C durante 15 horas bajo N₂. La RM se enfrió a temperatura ambiente y luego se enfrió a 5°C. La RM se filtró y el precipitado se lavó con 2-metoxietil éter (2 x 10 ml). El residuo se vertió en agua (50 ml), luego se filtró. El precipitado se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó para dar 11.25 g (70%) de compuesto intermedio C.

c) Preparación del intermedio D

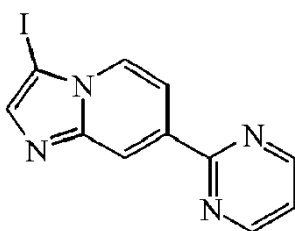


15 La reacción se realizó 2 veces en 5.6 g de intermedio C.

20 Se desgasificó una solución de intermedio C (5.6 g, 22.9 mmol) y 2-bromopirimidina (5.47 g, 34.4 mmol) en dioxano (220 ml) bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron Na₂CO₃ 2M acuoso (115 ml, 229.5 mol) y Pddppf (1.68 g, 2.3 mmol) y la solución se calentó a 100°C durante la noche. La RM se vertió en agua enfriada y se filtró sobre una capa de celite. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad.

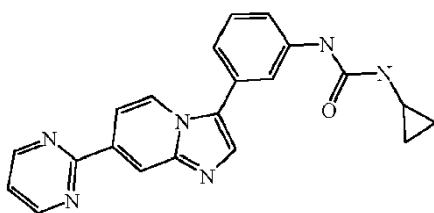
El residuo procedente de cada reacción se mezcló (15.05 g) y se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 µm 300 g de MERCK, fase móvil (NH₄OH al 0.5%, DCM al 97%, MeOH al 3%) para dar 8.6 g (95%) de intermedio D.

d) Preparación del intermedio E



25 Se añadió N-yodosuccinimida (6.88 g, 30.6 mmol) en una porción a una solución de compuesto intermedio D (5 g, 25.5 mmol) en ACN (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con ACN y se secó, obteniéndose 7.48 g (91%) de compuesto intermedio D.

Preparación del Ejemplo 159B



5 Una solución de intermedio D (1.3 g; 4.05 mmol), intermedio A (1.59 g; 5.2 mmol) en dioxano (50 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N₂ a través. K₃PO₄ (1.72 g; 8.1 mmol), Pddppf (661 mg; 0.81 mmol) y agua (1 ml) se agregaron bajo flujo de N₂. La solución se calentó a 80°C durante la noche. La RM se vertió sobre agua enfriada. Se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo crudo (3.59 g).

Esta reacción se realizó 2 veces más, respectivamente, en 1.3 g y 0.105 g de intermedio D.

10 Después del tratamiento, el residuo procedente de las diferentes reacciones se mezcló y se purificó por fase normal en SiOH irregular 20-45 μm 450 g de MATREX, fase móvil (0.5% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% de MeOH. La fracción deseada fue recogida y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de acetona/Et₂O que produjo 531 mg (15%) de compuesto 159B.

MP = 229.5 (DSC)

Datos de LC/MS

Rt: 2.75

15 MH⁺: 371

Método: 1

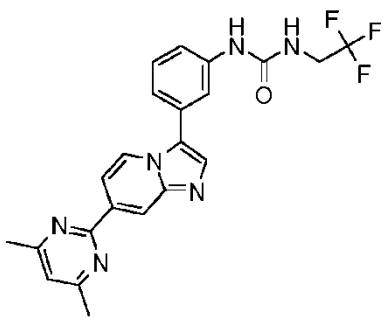
Las abreviaturas utilizadas en el protocolo anterior para 159B son las definidas después del ejemplo 248. También el método 1 (véase arriba) se refiere al método 1 descrito después del ejemplo 337.

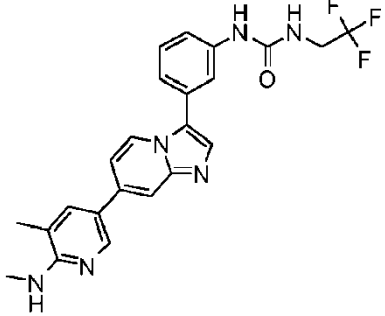
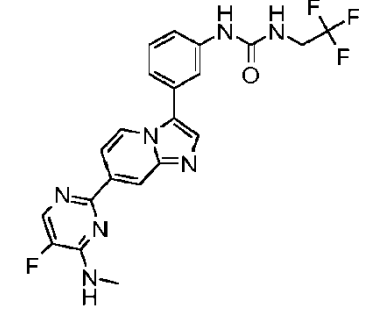
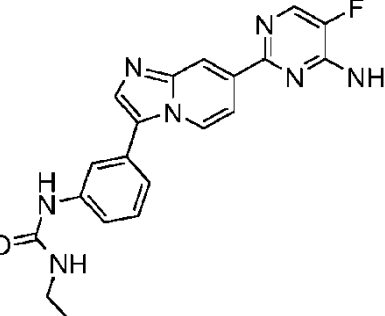
Ejemplos 160 a 250

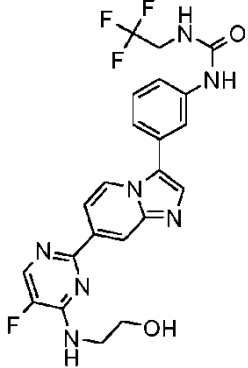
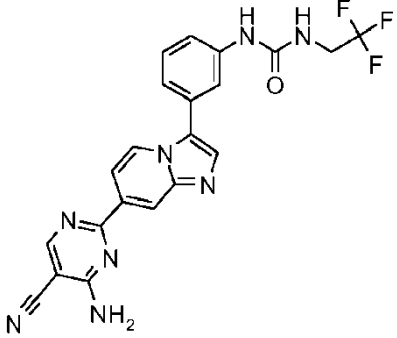
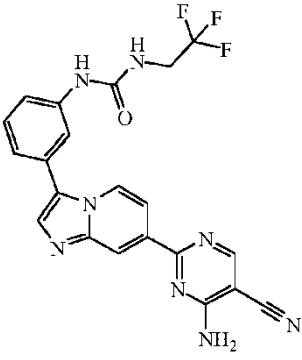
20 Siguiendo los métodos descritos anteriormente, o por rutas individuales descritas a continuación de la Tabla siguiente, se prepararon los compuestos que se exponen en la Tabla siguiente.

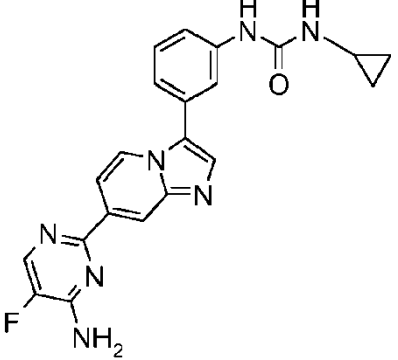
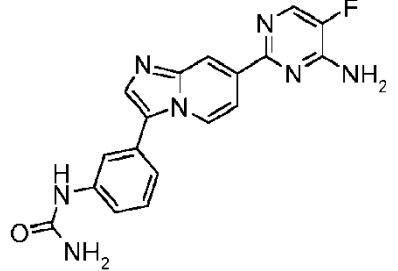
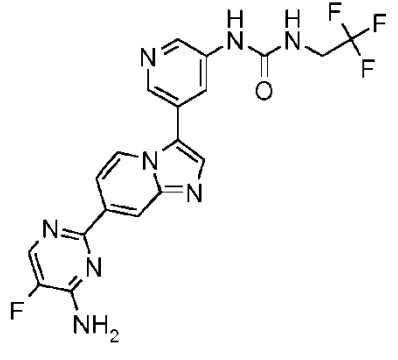
Los datos de MS son [ion molecular]⁺ a menos que esté indicado

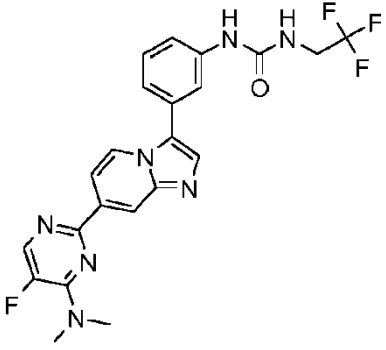
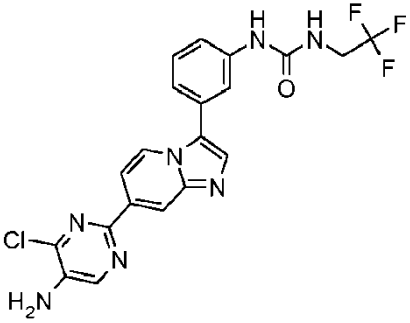
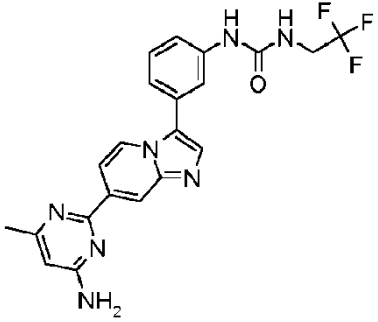
Datos de RMN: ¹H RMN (400 MHz) a menos que se indique

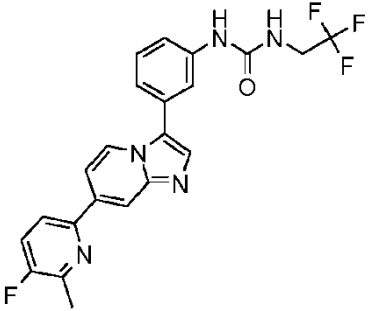
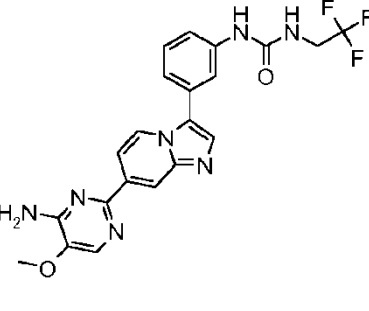
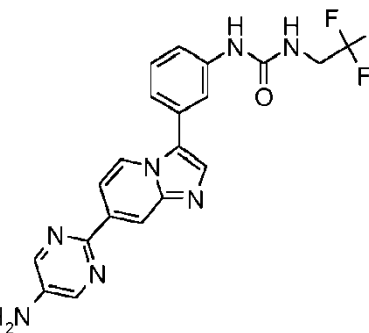
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
160	 <p>1-(3-[7-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, procedimiento B3c con 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.98 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, s), 3.96 (2H, q), 2.63 (6H, s).	441

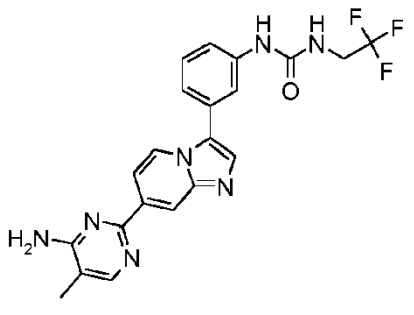
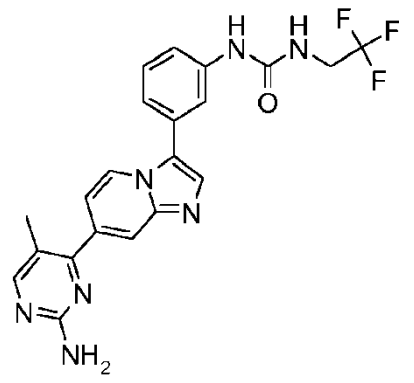
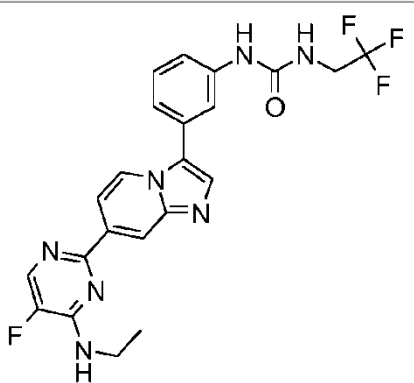
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
161 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="279 772 710 862">1-{3-[7-(5-Metil-6-metilamino-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	Ruta general A: A1, A2, A3, A4, A5a usando éster tert-butílico del ácido metil-[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]-carbámico, método Z1	(Me-d3-OD): 8.63 (1H, d), 8.31 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.77 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.45-7.35 (2H, br m), 7.32 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.05 (3H, s), 2.24 (3H, s).	455
162	 <p data-bbox="279 1254 710 1377">1-{3-[7-(5-Fluoro-4-metilamino-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroacetato</p>	La Ruta general B en el paso B3d usó 2-cloro-5-fluoro-N-metil-4-pirimidinamina	(Me-d3-OD): 8.84 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.40-7.25 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.13 (3H, s).	460
163	 <p data-bbox="279 1780 710 1881">Hidrocloruro de 1-{3-[7-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-etil-urea</p>	Ruta general D: D1, D2 usando 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina y A5c pero calentando térmicamente, procedimiento D3, A3 usando etilamina, D5 (usando Na ₂ CO ₃ para K ₃ PO ₄) usando 1-etil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea, Z5	(DMSO-d6): 9.14 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.72 (2H, s), 7.60-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.26 (1H, d), 3.12 (2H, q), 1.06 (3H, t).	392

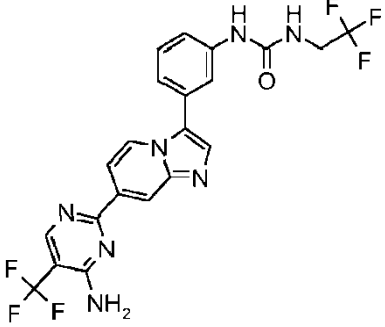
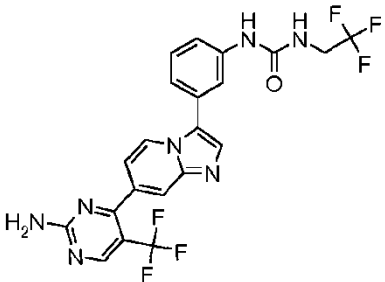
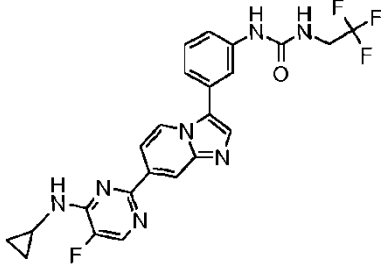
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
164	 <p data-bbox="276 824 711 913">1-(3-{7-[5-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-2-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	Ruta general B: B1, B2, procedimiento B3c usando 2-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino) -etanol	(Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.78 (2H, d), 7.50-7.33 (2H, m), 7.25 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.83 (2H, t), 3.74 (2H, t).	490
165A	 <p data-bbox="276 1339 711 1429">1-(3-{7-(4-Amino-5-ciano-pirimidin-2-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	Ruta B general, seguida del procedimiento B3c con 4-amino-2-cloropirimidina-5-carbonitrilo	(DMSO-d6): 8.97 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.08 (2H, s), 7.91 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.55-7.43 (2H, m), 7.30 (1H, d), 6.87 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m).	453
165B		Véase a continuación el Ejemplo 2.2b)		

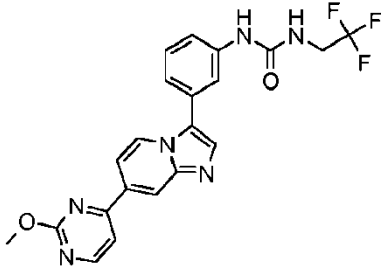
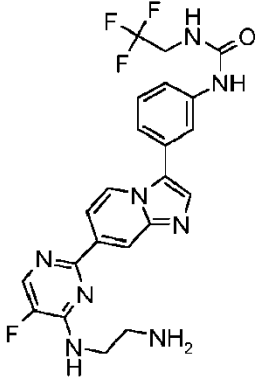
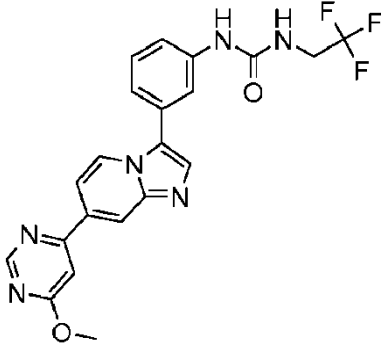
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
166 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="279 817 710 907">Hidrocloruro de 1-{3-[7-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-ciclopropil-urea</p>	<p data-bbox="726 571 1045 907">Ruta general D: D1, D2 usando 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamina y A5c pero calentando térmicamente, D3, A3 usando ciclopropilamina, D5 (usando Na₂CO₃ para K₃PO₄) usando 1-ciclopropil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea, Z5</p>	<p data-bbox="1061 638 1364 907">(DMSO-d₆): 8.95 (1H, s), 8.91-8.83 (1H, m), 8.66 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.88 (1H, s), 7.72 (2H, br s), 7.58 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.28 (1H, d), 6.74 (1H, s), 2.60-2.53 (1H, m), 0.69-0.60 (2H, m), 0.46-0.37 (2H, m).</p>	404
167 Ej. de Ref.	 <p data-bbox="279 1265 710 1355">Formiato de {3-[7-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea</p>	<p data-bbox="726 1108 1045 1355">Ruta general D: D1, D2 usando 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamina y el método descrito en A5c pero calentando térmicamente, D3, A3 usando NH₃ (g), procedimiento D5 (usando Na₂CO₃ para K₃PO₄)</p>	<p data-bbox="1061 1176 1364 1355">(DMSO-d₆): 8.73 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.76-7.70 (1H, m), 7.53-7.37 (4H, m), 7.22 (1H, d), 5.93 (2H, s).</p>	364
168 Ej. de Ref	 <p data-bbox="279 1780 710 1870">1-{5-[7-(4-Amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-3-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	<p data-bbox="726 1668 1045 1870">Ruta general D: D1, D2 con 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina y el método descrito en A5c pero calentando térmicamente, D3, D4, D5 (usando Na₂CO₃ para K₃PO₄), Z5</p>	<p data-bbox="1061 1724 1364 1870">(Me-d₃-OD): 9.37 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.94 (1H, s), 8.89 (2H, d), 8.61 (1H, s), 8.47-8.35 (2H, m), 4.01 (2H, q).</p>	447

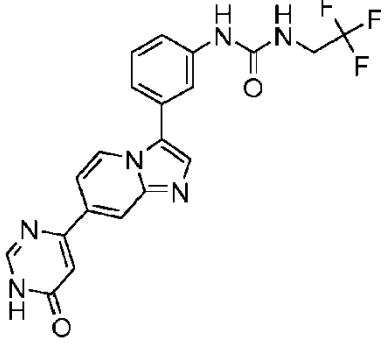
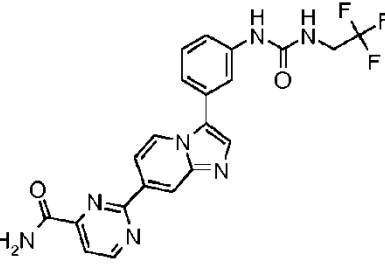
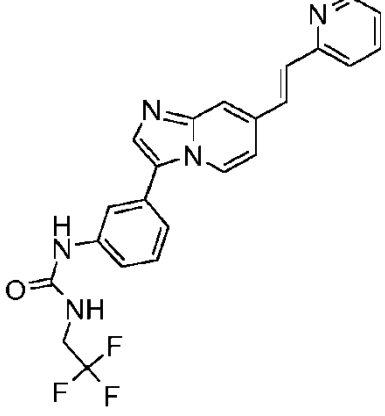
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
169	 <p>1-{3-[7-(4-Dimetilamino-5-fluoropirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en el paso B3d usó 2-cloro-5-fluoro-4-dimetilaminopirimidina	(DMSO-d6): 9.34 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.71 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.60-7.51 (2H, m), 7.38-7.29 (1H, m), 7.06 (1H, t), 4.03-3.90 (2H, m), 3.32 (6H, d).	[Ad ucto] + 474
170	 <p>1-{3-[7-(5-Amino-4-cloropirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en el paso B3c utiliza 5-amino-2,4-dicloropirimidina	(DMSO-d6): 9.39 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.37 (2H, d), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.56 (2H, d), 7.36-7.28 (1H, m), 7.09 (1H, t), 3.43-3.35 (2H, m).	462
171	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d con 2-cloro-6-metilpirimidin-4-ilamina.	(DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, s), 7.89-7.80 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.52-7.43 (2H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 6.91-6.82 (3H, m), 6.27 (1H, s), 4.01-3.90 (2H, m), 2.33 (3H, s).	442

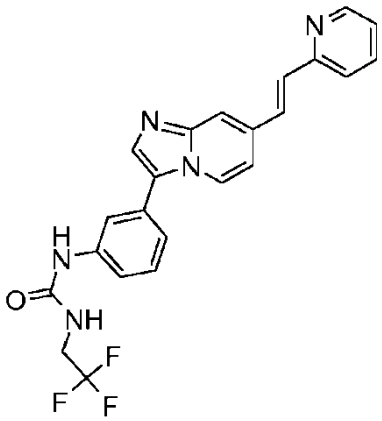
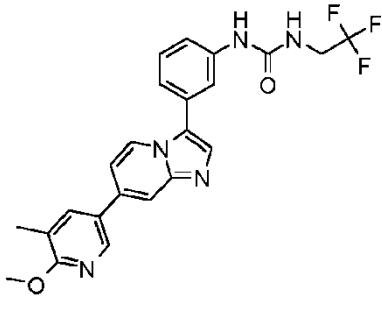
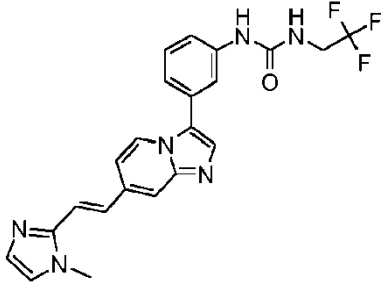
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
172 Ej. de Ref	 <p>1-{3-[7-(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	Ruta B general, seguida del procedimiento B3d utilizando 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina	(Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.26 (1H, s), 7.92 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.83-7.71 (2H, m), 7.62 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.61 (3H, d).	444
173	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en la etapa B3c usa 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina	(Me-d3-OD): 9.03 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.20 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.51-7.45 (1H, m), 7.42 (1H, d), 4.12 (3H, s), 3.96 (2H, q).	458
174	 <p>1-{3-[7-(5-Amino-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d con 5-amino-2-cloropirimidina	(DMSO-d6): 9.00 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.27 (2H, s), 7.84-7.70 (3H, m), 7.54-7.41 (2H, m), 7.27 (1H, d), 6.90 (1H, s), 5.87 (2H, s), 4.01-3.89 (2H, m).	428

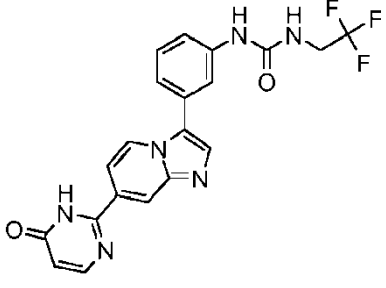
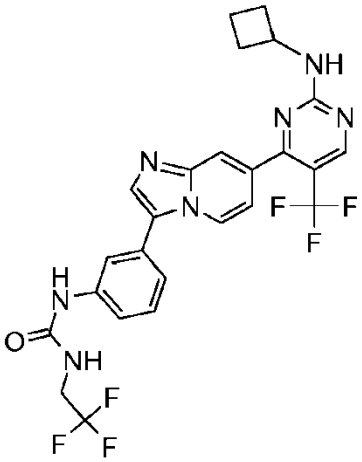
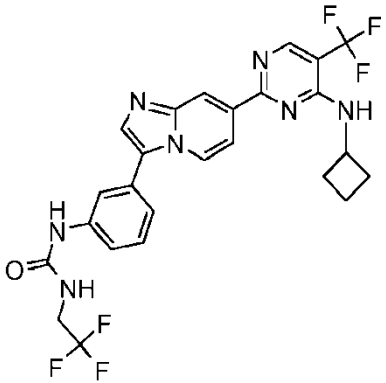
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
175	 <p>1-(3-[7-(4-Amino-5-metil-pirimidin-2-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	Ruta general B seguida de B3d utilizando 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina	(DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.88-7.79 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.52-7.43 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.86 (3H, t), 4.00-3.91 (2H, m), 2.06 (3H, s).	442
176	 <p>1-(3-[7-(2-Amino-5-metil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3d usando 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina (producto menor)	(DMSO-d6): 8.98 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.23 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.82-7.75 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 6.87 (1H, t), 6.53 (2H, s), 4.00-3.90 (2H, m), 2.26 (3H, s).	442
177	 <p>1-(3-[7-(4-etilamino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3d usando <u>X16</u>	(DMSO-d6): 8.97 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.89-7.80 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.52-7.43 (2H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.00-3.90 (2H, m), 3.63-3.54 (2H, m), 3.18 (1H, d), 1.27 (3H, t).	474

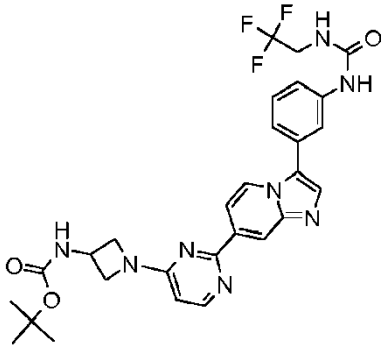
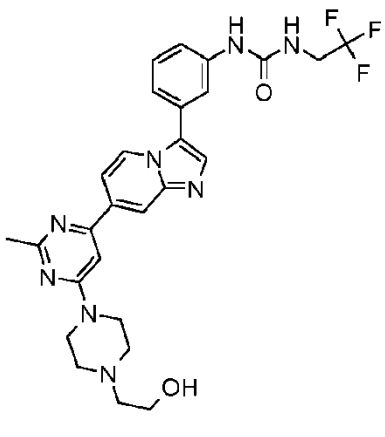
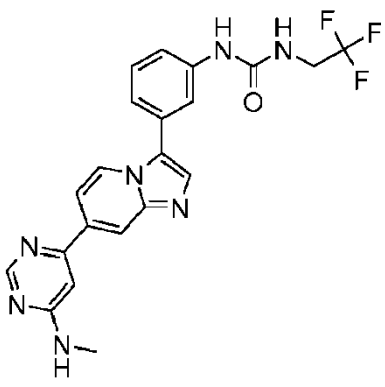
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
178	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamina	(Me-d3-OD): 8.93 (2H, d), 8.68 (1H, s), 8.48 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.05 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q).	496
179	 <p>1-{3-[7-(2-Amino-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamina	(Me-d3-OD): 8.94 (1H, d), 8.73 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.05 (1H, t), 7.71 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.53-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q).	496
180	 <p>1-{3-[7-(4-Ciclopropilamino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-1,7-dihidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3d usando <u>X15</u>	(DMSO-d6): 8.99 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.92-7.82 (2H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.52-7.42 (2H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 6.89 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 3.10-3.02 (1H, m), 0.89-0.80 (2H, m), 0.71-0.63 (2H, m).	486

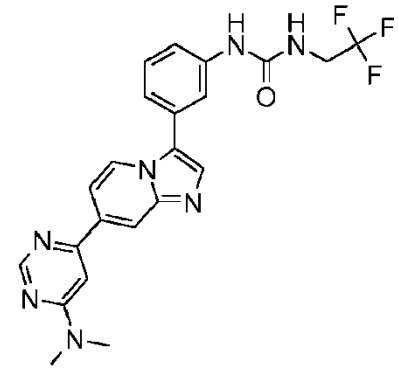
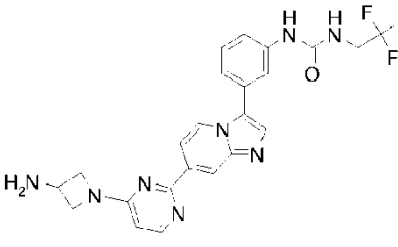
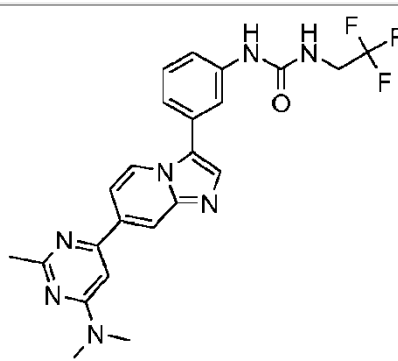
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
181	 <p>1-(3-[7-(2-Metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d usando 2-cloro-5-metoxi-pirimidina (irradiación de MW 120°C, 1 hora)	(DMSO-d6): 9.00 (1H, s), 8.73-8.66 (2H, m), 8.66-8.60 (1H, m), 7.94 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.53-7.42 (2H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.89 (1H, t), 4.11 (3H, s), 4.04-3.89 (2H, m).	7.3 5- 443
182	 <p>1-(3-[7-[4-(2-amino-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	Ruta general B, procedimiento B3d con X17 seguido del procedimiento Z1a	(Me-d3-OD): 8.70-8.61 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.39 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.02-7.90 (2H, m), 7.86-7.80 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 4.02-3.91 (4H, m).	489
183	 <p>1-(3-[7-(6-Metoxi-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea formiato</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 4-yodo-6-metoxi-pirimidina	(DMSO-d6): 9.01 (1H, s), 8.91 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.59 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.85-7.77 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.53-7.43 (2H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.90 (1H, t), 4.01 (3H, s), 3.99-3.88 (2H, m).	443

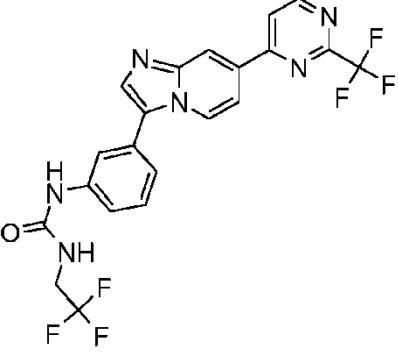
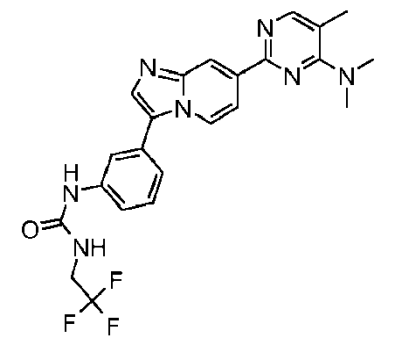
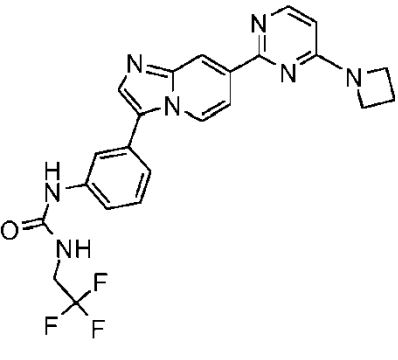
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
184	 <p>1-(3-[7-(6-Oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea formiato</p>	Ruta general B: B1, procedimiento B2, B3d (irradiación de MW 120°C, 1 hora) utilizando 4-yodo-6-metoxi-pirimidina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.88-7.80 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.47-7.39 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.05 (1H, s), 3.96 (2H, q).	429
185	 <p>Hidrocloruro de amida del ácido 2-(3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidina-4-carboxílico</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó amida del ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico	(Me-d3-OD): 9.27 (1H, d), 9.15 (1H, s), 8.97 (1H, d), 8.72 (1H, dd), 8.33 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.54-7.47 (1H, m), 7.44 (1H, d), 3.96 (2H, q).	456
186 Ej. de Ref	 <p>1-(3-[7-((E)-2-Piridin-2-il-vinil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general H que utiliza hidrocloreto de cloruro de trifenil(2-piridilmetil)fosfonio disponible en el mercado en la etapa H4	(Me-d3-OD): 8.88 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.57 (1H, t), 8.42 (1H, d), 8.26 (2H, d), 8.13 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.01-7.88 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.51-7.43 (1H, m), 7.41 (1H, d), 3.96 (2H, q).	438

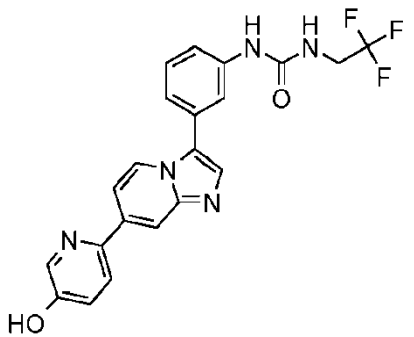
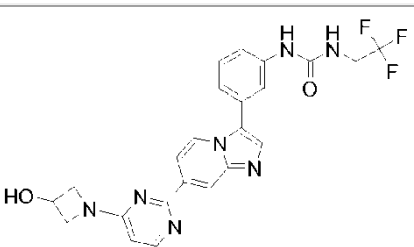
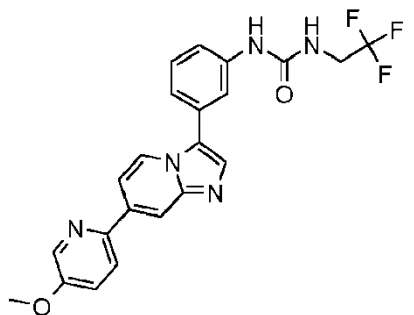
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
187 Ej. de Ref	 <p>1-(3-{7-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW 120°C, 1 h) con 5-cloro-2-fluoro-3-metil-piridina	(DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.39 (1H, dd), 8.15-8.08 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.51-7.39 (3H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m), 2.35 (3H, s).	444
188 Ej. de Ref	 <p>1-(3-{7-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (MW irradiación 120°C, 1 hora) usando 5-cloro-2-fluoro-3-metil-piridina, procedimiento Z5 (usando MeOH para solubilizar)	(DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.49-7.43 (2H, m), 7.43-7.37 (1H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.02-3.90 (5H, m), 2.25 (3H, s).	456
189 Ej. de Ref	 <p>1-(3-{7-[(E)-2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-vinil] -imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta General H	(Me-d3-OD): 8.74 (1H, d), 8.01 (3H, d), 7.77-7.66 (2H, m), 7.64-7.50 (4H, m), 7.45-7.32 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.01-3.89 (2H, m).	441

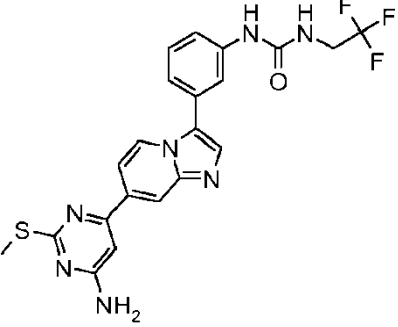
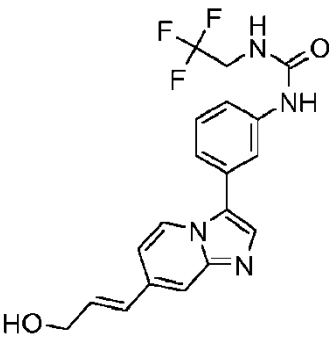
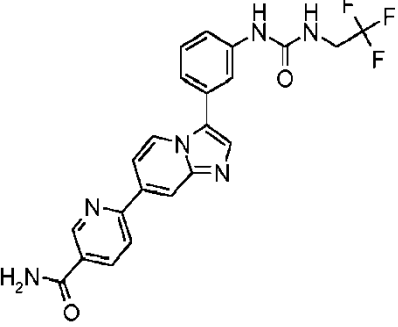
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
190	 <p data-bbox="276 723 703 813">1-{3-[7-(6-Oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea trifluoro-acetato</p>	Ruta general B seguida del procedimiento B3d utilizando 2-cloro-4-metoxipirimidina y luego el procedimiento Z7	(Me-d3-OD): 8.92 (1H, d), 8.82 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.39-8.25 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.52-7.37 (2H, m), 6.73 (1H, d), 3.96 (2H, q).	429
191	 <p data-bbox="276 1355 703 1473">1-{3-[7-(2-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó (4-cloro-5-trifluorometil-pirimid-en-2-il)-ciclobutil-amina (como mezcla con regioisómero)	(Me-d3-OD): 8.94 (1H, d), 8.71 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.42 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.03-3.89 (3H, m), 2.38 (2H, s), 2.16-2.01 (2H, m), 1.87-1.69 (2H, m).	550
192	 <p data-bbox="276 1937 703 2000">1-{3-[7-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó (2-cloro-5-trifluorometil-pirimid-en-4-il)-ciclobutil-amina (como mezcla con regioisómero)	(Me-d3-OD): 8.95 (2H, d), 8.65 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.99-4.88 (2H, m), 4.03-3.90 (2H, m), 2.59-2.46 (2H, m), 2.35-2.19 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m).	550

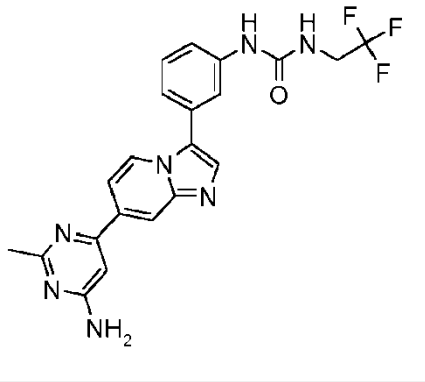
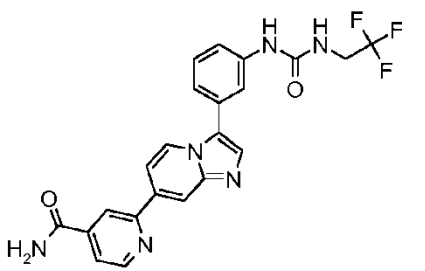
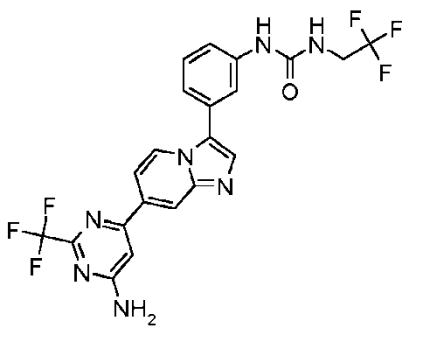
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
	a]piridin-3-il}-fenil} -3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro			
193	 <p>éster tert-butílico del ácido {1-[2-(3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-4-il]-azetidín-3-il]-carbámico</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó éster tert-butílico del ácido [1-(2-cloropirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-carbámico.	(DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.34 (1H, d), 7.92-7.83 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.52-7.43 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 6.85 (1H, t), 6.41 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.38 (2H, d), 4.03-3.89 (4H, m), 1.41 (9H, s).	583
194	 <p>1-[3-(7-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3d usando X18 luego Z9	(Me-d3-OD): 8.66 (1H, d), 8.31 (1H, s), 7.88-7.78 (2H, m), 7.65 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.47-7.40 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.12 (1H, s), 3.95 (2H, q), 3.85 (4H, d), 3.76 (2H, t), 2.67 (4H, t), 2.62 (2H, t), 2.56 (3H, s).	555
195		Ruta general B: B1, B2, B3d (MW irradiación 120°C, 1 hora) utilizando (6-cloropirimidin-4-il)-metilamina, método Z5	(Me-d3-OD): 9.03 (1H, d), 8.82 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.95-7.86 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.50-7.37 (2H, m), 7.30 (1H, s), 3.96 (2H, q), 3.20 (3H, s).	442

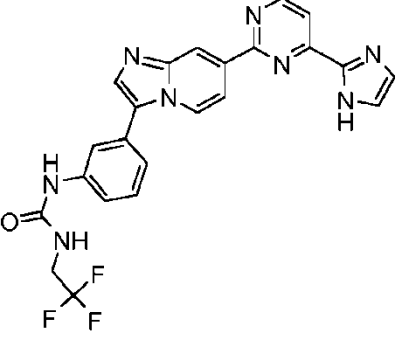
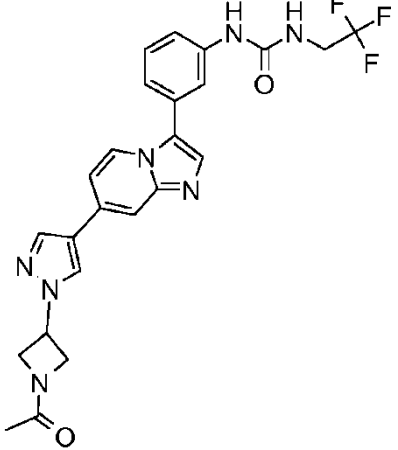
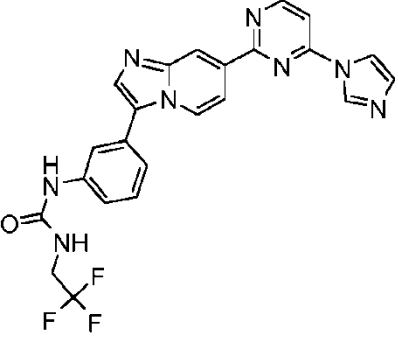
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
	1-{3-[7-(6-Metilamino-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto			
196	 <p>1-{3-[7-(6-Dimetilamino-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (MW irradiación 120°C, 1 hora) utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-dimetilamina, método Z5	(Me-d3-OD): 9.04 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.50-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.48 (6H, s).	456
197	 <p>1-(3-{7-[4-(3-amino-azetidin-1-il)-pirimidin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	Preparado a partir de {1-[2-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-4-il]-azetidin-3-il]-carbámico éster tert-butílico por desprotección X3	(Me-d3-OD): 9.01 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.10 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.47 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 6.81 (1H, d), 4.82-4.74 (2H, m), 4.53-4.38 (3H, m), 3.96 (2H, q).	483
198	 <p>1-{3-[7-(6-Dimetilamino-2-metil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d utilizando (6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina	(DMSO-d6): 9.08 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.54 (1H, s), 7.89-7.75 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.33-7.24 (1H, m), 7.19 (1H, s), 6.99 (1H, d), 4.03-3.89 (2H, m), 3.21-3.11 (6H, m), 2.48 (3H, s).	470

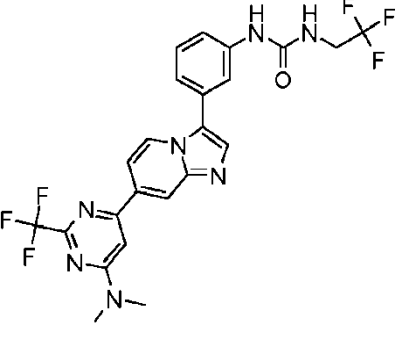
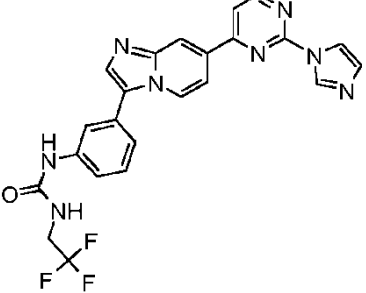
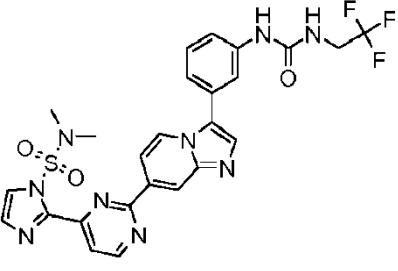
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
199	 <p>1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-{3-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 4-cloro-2-trifluorometil-pirimidina, método Z5	(Me-d3-OD): 9.24 (1H, d), 9.01 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.12-8.04 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.52-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q).	481
200	 <p>1-{3-[7-(4-Dimetilamino-5-metil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea trifluoroacetato</p>	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d con (2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina	(Me-d3-OD): 8.93-8.85 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.30 (1H, dd), 8.21 (2H, d), 8.05 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.48-7.37 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.40 (6H, s), 2.50 (3H, s).	[Fragm ent o] + 470
201	 <p>1-{3-[7-(4-Azetidin-1-il-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 4-azetidín-1-il-2-cloro-pirimidina	(Me-d3-OD): 9.04 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 8.11 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.49-7.38 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.51 (4H, s), 3.96 (2H, q), 2.69-2.58 (2H, m).	468

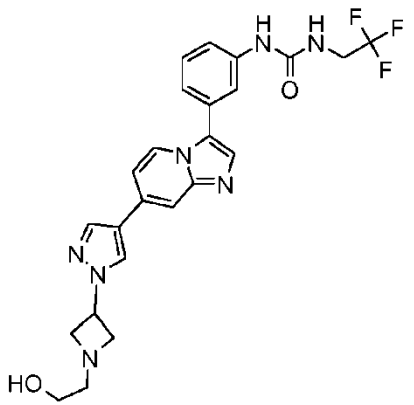
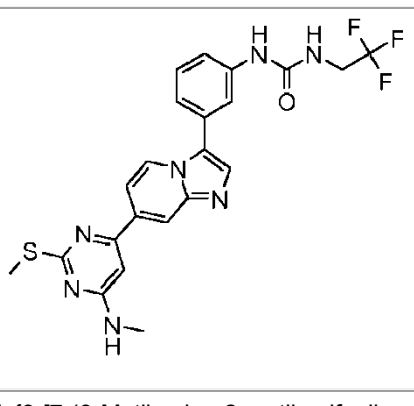
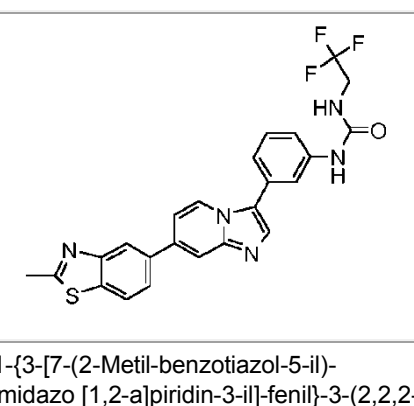
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
202 Ej. de Ref	 <p>1-(3-[7-(5-Hidroxi-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 h) utilizando 6-cloro-piridin-3-ol, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.91 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.68-7.54 (2H, m), 7.52-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, d), 3.96 (2H, q).	428
203	 <p>1-(3-[7-[4-(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-pirimidin-2-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-azetidin-3-ol	(Me-d3-OD): 9.06 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.51-7.38 (2H, m), 6.82 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.26 (2H, d), 3.96 (2H, q).	484
204 Ej. de Ref	 <p>1-(3-[7-(5-Metoxi-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 2-cloro-5-metoxi-piridina, método Z5	(Me-d3-OD): 8.90 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.17 (1H, dd), 8.08-8.00 (1H, m), 7.74 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.53-7.45 (1H, m), 7.41 (1H, d), 4.03 (3H, s), 3.96 (2H, q).	442

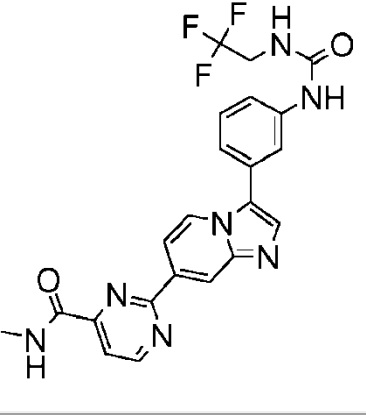
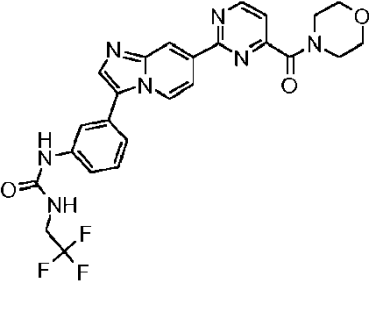
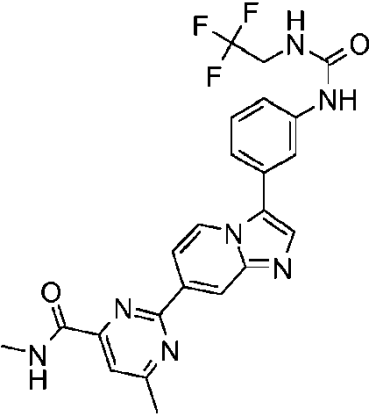
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
205	 <p>1-{3-[7-(6-Amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 3-cloro-5-metilsulfanilfenil-amina, método Z5	(Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.51-7.37 (2H, m), 7.02 (1H, s), 3.96 (2H, q), 2.75 (3H, s).	474
206 Ej. de Ref	 <p>1-(3-[7-((E)-3-Hidroxi-propenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general H que utiliza (E)-3-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il-prop-2-en-1-ol	(Me-d3-OD): 8.71 (1H, d), 8.15-8.07 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.88-7.80 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.36 (1H, d), 6.97-6.85 (2H, m), 4.38 (2H, d), 3.95 (2H, q).	391
207 Ej. de Ref	 <p>6-(3-{3-[3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-nicotinamida</p>	La ruta general B en el paso B3d usa 6-cloronicotinamida	(DMSO-d6): 9.16 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.38-8.30 (2H, m), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.52-7.44 (2H, m), 7.34-7.26 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m).	455

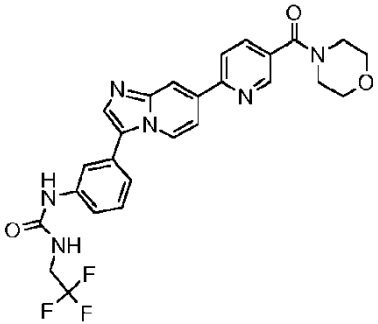
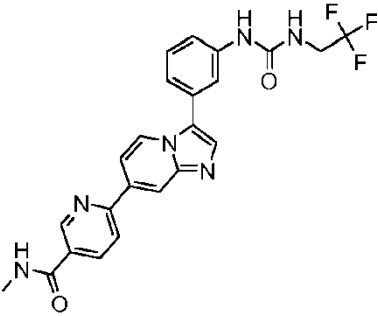
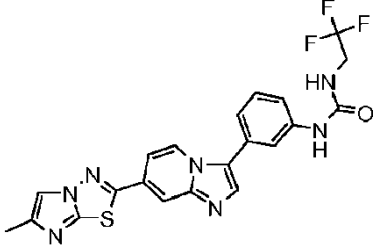
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
208	 <p data-bbox="276 792 699 882">1-(3-[7-(6-Amino-2-metil-pirimidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 3-cloro-5-metilfenilamina, método Z5	(Me-d3-OD): 9.02 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.52-7.37 (2H, m), 7.21 (1H, s), 3.96 (2H, q), 2.73 (3H, s).	442
209 Ej. de Ref	 <p data-bbox="276 1196 699 1317">2-(3-[3-[3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ureido]-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-isonicotinamida</p>	La ruta general B en el paso B3d usa 2-cloro isonicotinamida	(DMSO-d6): 8.98 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.86-7.80 (2H, m), 7.80-7.75 (2H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.34-7.26 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.90 (2H, m).	455
210	 <p data-bbox="276 1711 699 1809">1-(3-[7-(6-Amino-2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 6-cloro-2-trifluorometil-pirimid-en-4-ilamina	(Me-d3-OD): 8.68 (1H, d), 8.40 (1H, s), 7.89-7.84 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, s), 3.96 (2H, q).	496

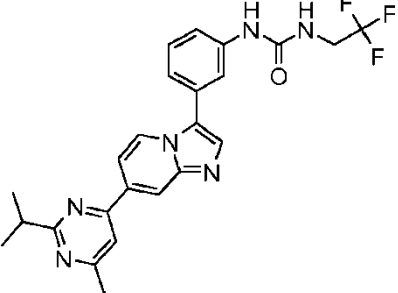
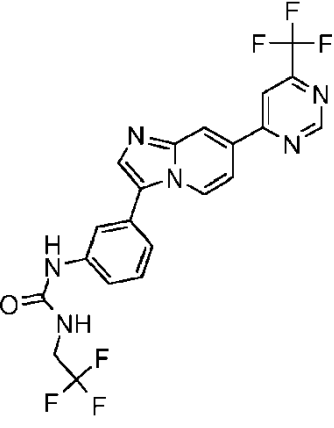
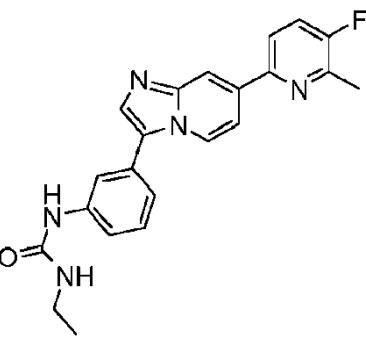
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
211	 <p data-bbox="279 784 702 884">1-(3-{7-[4-(1H-imidazol-2-yl)-pirimidin-2-yl]-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea trifluoroacetato</p>	Ruta general B, seguida del procedimiento B3d utilizando la desprotección de sulfamida X19 Z8	(DMSO-d6): 9.46-9.39 (1H, m), 9.12 (1H, s), 8.96 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, dd), 7.96-7.82 (3H, m), 7.57-7.42 (3H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 4.01-3.88 (2H, m).	479
212 Ej. de Ref	 <p data-bbox="279 1411 702 1512">1-(3-{7-[1-(1-Acetil-azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3c usando X20	(DMSO-d6): 8.95 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.25 (1H, s), 7.96-7.89 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.47-7.39 (2H, m), 7.33-7.21 (2H, m), 6.85 (1H, t), 5.32-5.23 (1H, m), 4.62 (1H, t), 4.45 (1H, dd), 4.34 (1H, t), 4.17 (1H, dd), 4.01-3.90 (2H, m), 1.84 (3H, s)	498
213	 <p data-bbox="279 1926 702 2027">1-(3-[7-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta B general seguida del procedimiento B3d utilizando 2-cloro-4-(1h-imidazol-1-il) pirimidina	(DMSO-d6): 9.07 (1H, d), 8.97 (2H, d), 8.82 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.97-7.87 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 7.25 (1H, s), 6.87 (1H, t), 4.02-3.90 (2H, m).	479

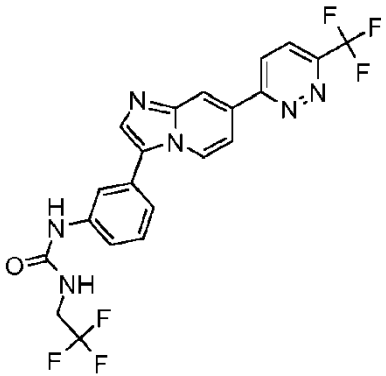
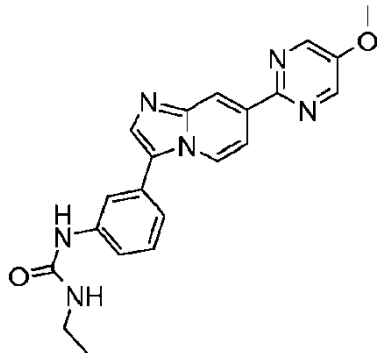
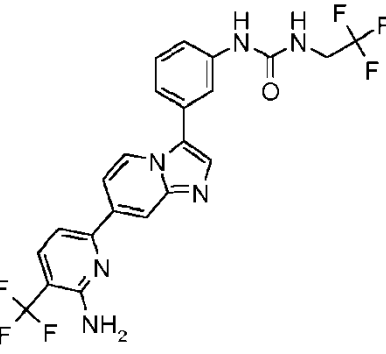
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
214	 <p>1-{3-[7-(6-Dimetil-amino-2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (MW irradiación 120°C, 1 hora) utilizando (3-cloro-5-trifluoro metil-fenil) -dimetil-amina, método Z5	(Me-d3-OD): 8.93 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.32-8.23 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q).	524
215	 <p>1-{3-[7-(2-Imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea trifluoroacetato</p>	Ruta B general, seguida del procedimiento B3d utilizando 2-(imidazol-1-il)-4-cloropirimidina	(Me-d3-OD): 9.91 (1H, s), 9.17 (1H, d), 9.03-8.91 (2H, m), 8.60 (1H, t), 8.44-8.28 (3H, m), 8.12 (1H, t), 7.76 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.43 (2H, dd), 3.96 (2H, q).	479
216	 <p>dimetilamida del ácido 2-[2-(3-{3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido)-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-4-il]-imidazol-1-sulfónico</p>	Ruta general B seguida por el procedimiento B3d usando <u>X19</u>	(DMSO-d6): 9.10 (1H, d), 8.97 (1H, s), 8.80-8.67 (2H, m), 8.02 (1H, dd), 7.96-7.85 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.58-7.42 (2H, m), 7.40-7.27 (2H, m), 6.86 (1H, t), 4.03-3.89 (2H, m), 3.00 (6H, s)	586

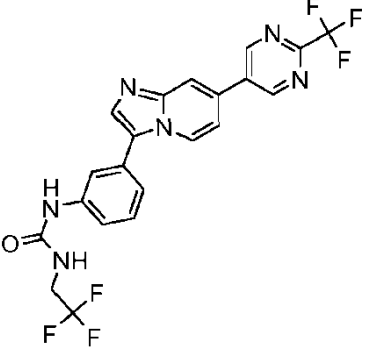
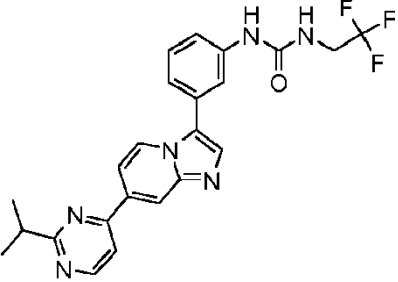
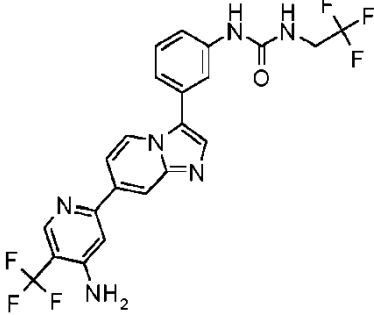
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
217 Ej. de Ref	 <p>1-[3-(7-{1-[1-(2-hidroxi-etil)-azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	Se produjo la ruta B general seguida del procedimiento B3c usando X21- ocurrió pérdida de THP	(Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.71-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.29 (2H, t), 5.31-5.21 (1H, m), 4.25 (2H, t), 4.14-4.03 (2H, m), 3.95 (2H, q), 3.77-3.63 (2H, m), 3.09 (2H, t).	500
218	 <p>1-[3-(7-(6-Metilamino-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3c utilizando (3-cloro-5-metil-sulfanil-fenil)-metil-amina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 8.98 (1H, d), 8.57 (1H, br s), 8.36 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, br s), 7.60 (1H, t), 7.50-7.37 (2H, m), 6.94 (1H, br s), 3.96 (2H, q), 3.17 (3H, s), 2.75 (3H, s).	488
219 Ej. de Ref	 <p>1-[3-(7-(2-Metil-benzotiazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	La ruta general B en el paso B3a usa 5-bromo-2-metilbenzotiazol	(DMSO-d6): 9.00 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, dd), 7.81 (2H, d), 7.50 (1H, dd), 7.48-7.43 (2H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 6.89 (1H, t), 4.02-3.90 (2H, m), 2.85 (3H, s).	482

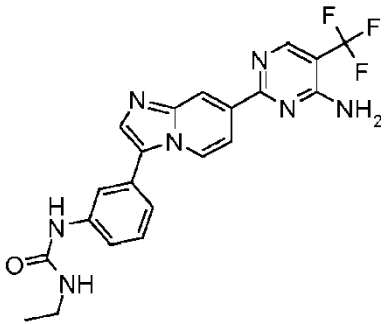
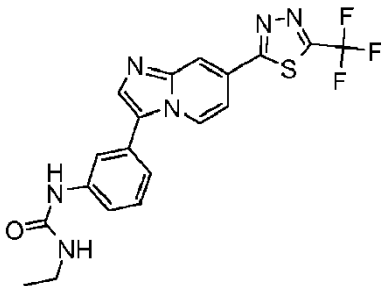
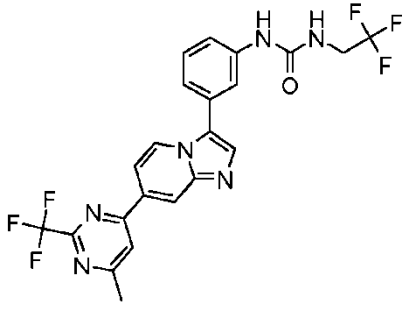
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
220	 <p data-bbox="276 831 711 920">Metilamida del ácido 2-(3-{3-[3-(2,2,2-Trifluoroetil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirimidina-4-carboxílico</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó metilamida del ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico	(DMSO-d6): 9.46-9.39 (1H, m), 9.17 (1H, d), 9.14 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 7.95 (2H, d), 7.84 (1H, s), 7.52-7.44 (2H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 6.87 (1H, t), 4.01-3.91 (2H, m), 2.93 (3H, d).	470
221	 <p data-bbox="276 1285 711 1406">1-(3-{7-[4-(Morfolin-4-carbonil)-pirimidin-2-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó (2-cloro-pirimidin-4-il)-morfolin-4-il-metanona	(Me-d3-OD): 9.19 (1H, d), 9.03-8.93 (2H, m), 8.53 (1H, dd), 8.32 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.53-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.86 (4H, s), 3.76 (2H, t), 3.66 (2H, t).	526
222	 <p data-bbox="276 1906 711 2027">hidrocloreuro de metilamida del ácido 6-Metil-2-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirimidina-4-carboxílico</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó (2-cloro-pirimidin-4-il)-morfolin-4-il-metanona	(Me-d3-OD): 9.16 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.75 (1H, dd), 8.33 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.44 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.07 (3H, s), 2.79 (3H, s).	484

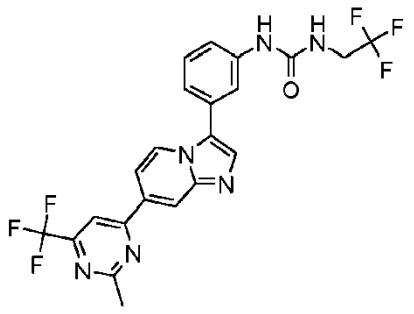
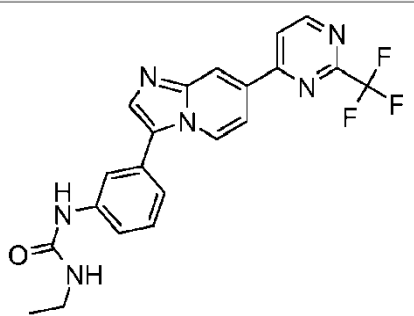
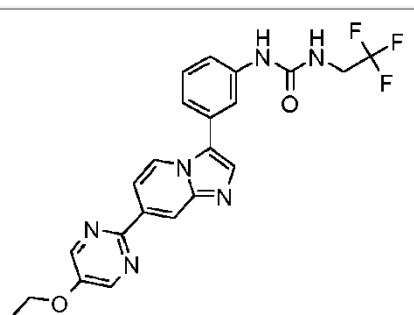
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
223 Ej. de Ref	 <p>hidrocloruro de 1-(3-{7-[5-(Morfolin-4-carbonil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó (6-cloro-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona	(Me-d3-OD): 8.94 (1H, d), 8.89 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.28 (2H, d), 8.14 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.78 (6H, d), 3.67-3.54 (2H, m), 1.19 (1H, t).	525
224 Ej. de Ref	 <p>Hidrocloruro de N-metil-6-(3-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)nicotinamida</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 6-cloro-N-metil-nicotinamida	(Me-d3-OD): 9.21 (1H, d), 8.94 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.42 (1H, dd), 8.36-8.24 (3H, m), 8.06 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.00 (3H, s).	469
225 Ej. de Ref	 <p>1-(3-[7-(6-Metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2-bromo-6-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	(Me-d3-OD): 8.75-8.67 (1H, m), 8.16 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.80 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.56-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.38 (3H, s).	472

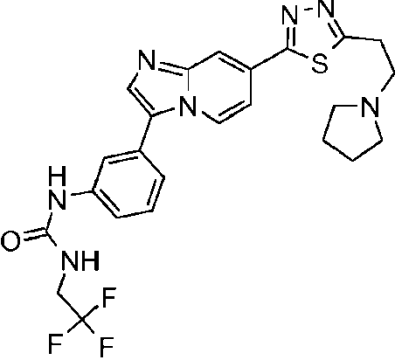
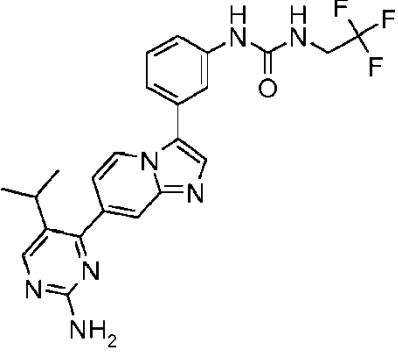
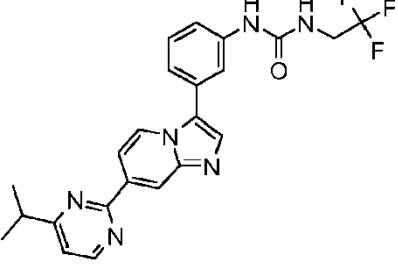
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
226	 <p>1-(3-[7-(2-Isopropil-6-metil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 1-cloro-3-isopropil-5-metilbenceno, procedimiento Z5	(DMSO-d6): 9.35 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.35 (1H, s), 7.07 (1H, t), 4.01-3.91 (2H, m), 3.28-3.18 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.37 (6H, d).	469
227	 <p>1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-[3-[7-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenilo}urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 h) con 4-cloro-6-trifluoro metil-pirimidina, procedimiento Z5	(Me-d3-OD): 9.59 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.96 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.44-8.33 (2H, m), 8.09 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.52-7.39 (2H, m), 3.96 (2H, q).	481
228 Ej. de Ref	 <p>1-etil-3-[3-[7-(5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-urea</p>	Ruta general B. En A3, se usó etilamina y la etapa B3d utilizó 2-cloro-5-fluoro-6-picolina.	(DMSO-d6): 8.63 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.11 (1H, dd), 7.81 (2H, d), 7.78-7.71 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.26-7.18 (1H, m), 6.20 (1H, t), 3.20-3.08 (2H, m), 2.57 (3H, d), 1.15-1.02 (3H, m).	390

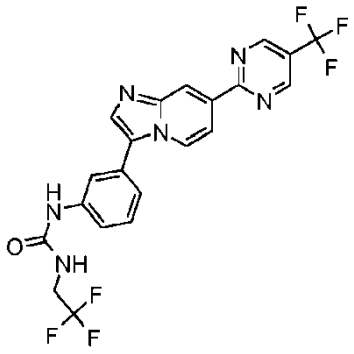
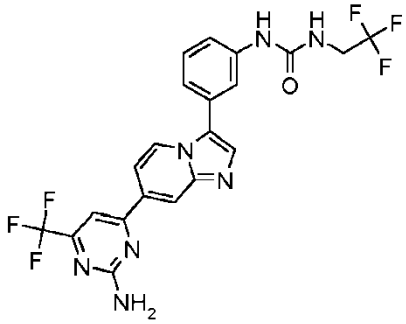
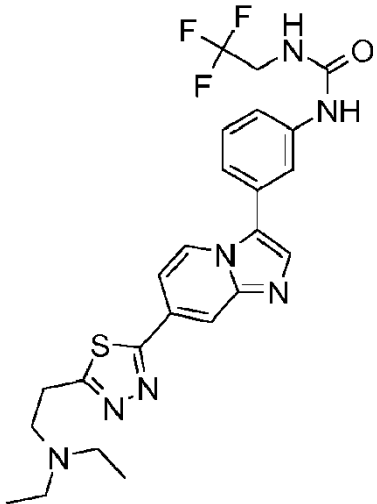
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
229	 <p>1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-{3-[7-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 3-cloro-6-trifluoro metil-piridazina, método Z5	(Me-d3-OD): 9.03 (1H, d), 8.88 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.42-8.31 (3H, m), 8.09 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.53-7.39 (2H, m), 3.96 (2H, q).	481
230	 <p>1-etil-3-{3-[7-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea</p>	Ruta general B. En A3 usando etilamina y el paso B3d usó 2-cloro-5-metoxipirimidina	(DMSO-d6): 8.72 (2H, s), 8.66 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.87 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.49-7.39 (2H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 6.20 (1H, t), 4.00 (3H, s), 3.18-3.08 (2H, m), 1.07 (3H, t).	389
231 Ej. de Ref	 <p>1-{3-[7-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreuro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 6-cloro-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina	(DMSO-d6): 9.66 (1H, s), 8.88 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.13 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.64-7.49 (3H, m), 7.33 (1H, d), 7.25 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m)	495

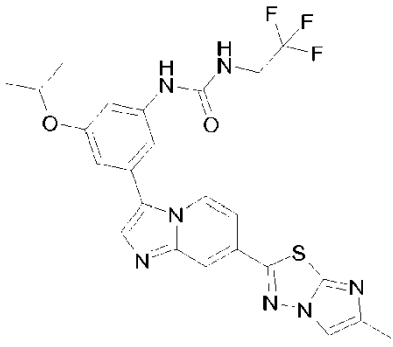
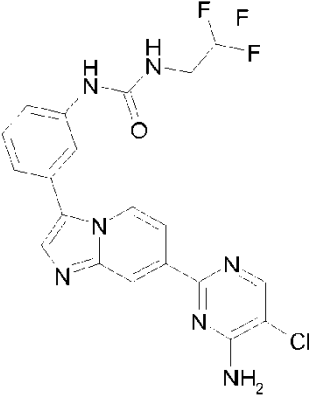
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
232	 <p>1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-{3-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenilo}urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 5-bromo-2-trifluoro-metil-pirimidina, método Z5	(DMSO-d6): 9.64 (2H, s), 9.29 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.53 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.04 (1H, t), 3.99-3.92 (2H, m).	481
233	 <p>1-{3-[7-(2-Isopropil-pirimidin-4-il)-imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) usando 4-cloro-2-isopropil-pirimidina, procedimiento Z5	(DMSO-d6): 9.53 (1H, s), 9.02 (1H, d), 8.92 (1H, d), 8.82 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.29-8.19 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.62-7.51 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m), 3.35-3.24 (1H, m), 1.39 (6H, d).	455
234 Ej. Ref	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-5-trifluorometil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoroetil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina	(Me-d3-OD): 9.07 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.55 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q).	495

Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
235	 <p>Formiato de 1-{3-[7-(4-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil} -3-etil-urea</p>	Ruta general B. En A3, se usó etilamina y la etapa B3d usó 2-cloro-4-amino-5-trifluorometilpirimidina que se preparó usando el método descrito para el Ejemplo 178	(Me-d3-OD): 8.93 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.68 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.37 (1H, d), 3.31-3.24 (2H, m), 1.24-1.14 (3H, m).	442
236 Ej. de Ref	 <p>1-etil-3-{3-[7-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea</p>	Ruta general B. En A3, la etilamina y el paso B3d utilizaron 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol	(Me-d3-OD): 8.76 (1H, d), 8.39 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.31-3.22 (2H, m), 1.19 (3H, t).	433
237	 <p>1-{3-[7-(6-Metil-2-trifluorometil-pirimidin-4-il) -imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea hidrocloreuro</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 4-cloro-6-metil-2-trifluorometilpirimidina, método Z5	(DMSO-d6): 9.43 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 7.92 (1H, s), 7.60-7.49 (2H, m), 7.38-7.29 (1H, m), 7.11 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m), 2.73 (3H, s).	495

Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
238	 <p>1-(3-[7-(2-Metil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 4-cloro-2-metil-6-trifluorometilpirimidina, método Z5	(DMSO-d6): 9.44 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.26 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.61-7.49 (2H, br m), 7.34 (1H, s), 7.12 (1H, t), 4.00-3.91 (2H, m), 2.87 (3H, s).	495
239	 <p>Hidrocloreto de 1-etil-3-[3-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW 120°C, 1 hora) utilizando 4-cloro-2-trifluorometil-pirimidina, método Z5	(DMSO-d6): 9.29 (1H, d), 9.00 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.84 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.50 (2H, s), 7.28 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 3.20-3.07 (2H, m), 1.07 (3H, t).	427
240	 <p>1-(3-[7-(5-etoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-3-(2,2,2)-trifluoro-etil)-urea</p>	Ruta general B: B1, B2, B3d (irradiación de MW a 120°C, 1 hora) utilizando 2-cloro-5-etoxi-pirimidina	(DMSO-d6): 8.99 (1H, s), 8.70 (2H, s), 8.67 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.87 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.55-7.43 (2H, m), 7.29 (1H, dt), 6.88 (1H, t), 4.29 (2H, q), 4.01-3.89 (2H, m), 1.41 (3H, t).	457

Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
241 Ej. de Ref	 <p>1-(3-{7-[5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2-bromo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,3,4]tiadiazol, que se preparó usando el método X1 de 5-(2-pirrolidina)1-il-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina	(DMSO-d6): 9.01-8.94 (1H, m), 8.71-8.63 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.94-7.87 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.64-7.54 (1H, m), 7.54-7.42 (2H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.90-6.81 (1H, m), 4.01-3.89 (2H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 2.59 (4H, s), 1.77 (4H, s).	516
242	 <p>1-(3-{7-(2-Amino-5-isopropil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea Hidrocloruro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 4-cloro-5-isopropil-pirimidin-2-ilamina	(Me-d3-OD): 9.00 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.70-7.62 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.22-3.09 (1H, m), 1.30 (6H, d).	470
243	 <p>1-(3-{7-(4-Isopropil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloruro</p>	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2-cloro-4-isopropil-pirimidina	(Me-d3-OD): 9.02 (1H, s), 8.94 (1H, d), 8.89 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 8.29 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.54-7.46 (2H, m), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.28-3.14 (1H, m), 1.43 (6H, d).	455

Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dato
				
244	1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-{3-[7-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea hidrocloreuro	La ruta general B en el paso B3d utilizó 2-cloro-5-trifluorometil-pirimidina	(Me-d3-OD): 9.38 (2H, s), 9.09 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 8.34 (1H, s), 8.07 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.48 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 3.96 (2H, q).	481
				
245	1-{3-[7-(2-Amino-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2)-trifluoro-etil}-urea	La ruta general B en el paso B3d usó 2-amino-4-cloro-6-trifluorometilpirimidina	(DMSO-d6): 8.99 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.65 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.84-7.75 (3H, m), 7.53-7.45 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 6.87 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m).	496
				
246 Ej. de Ref	1-(3-{7-[5-(2-Dietilaminoetil)-tiadiazol-2-il]-imidazo[1,3,4]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea	La Ruta B general en la etapa B3d usó [2-(5-bromo[1,3,4]tiadiazol-2-il)-etil]-dietil-amina, que se preparó usando el método X1 de 5-(2-dietil-aminoetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina	(Me-d3-OD): 8.71 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.86 (2H, d), 7.66 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 4.41-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t), 2.79-2.68 (4H, m), 1.14 (6H, t).	51 8

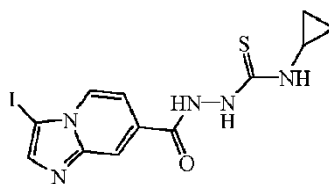
Ej.	Estructura y nombre químico	Ruta/Método	Datos de RMN (solvente)	MS Dat o
247 Ej. de Ref	 <p>1-{3-Isopropoxi-5-[7-(6-metilimidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea</p>	3-yodo-7-(6-metilimidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina preparada a partir de 2-bromo-6-metilimidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol usando A1, A2 y A3. Entonces B3d	(DMSO-d ₆) 8.98 (1H, br s), 8.74 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.64 (1H, m), 3.95 (2H, m), 2.48 (3H, s), 1.35 (6H, d)	53 0
248	 <p>1-{3-[7-(4-Amino-5-cloro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloreto</p>	La ruta general B en el paso B3d usa 2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamina	(Me-d ₃ -OD): 8.95 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.38-8.29 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.42 (1H, d), 3.96 (2H, q).	46 2

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención:

En lo sucesivo, "MeOH" se define como metanol, "EtOH" se define como etanol, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "DCM" se define como diclorometano, "DME" se define como 1,2-dimetoxietano, "THF" se define como tetrahidrofurano, "RM" se define como mezcla de reacción, "RT" se define como temperatura ambiente, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, DMSO se define como dimetilsulfóxido, "Et₂O" se define como éter dietílico, "ACN" se define como acetonitrilo, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "NH₄OH" se define como hidróxido de amonio, "Pddppf" se define como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedichloropaladio, "MP" se define como punto de fusión.

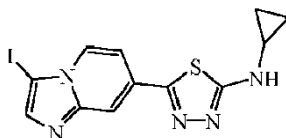
10 Preparación de los compuestos intermedios. Ejemplo 1.1.

a) Preparación del intermedio 1



5 La hidrazida del ácido 3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (1 g, 3.31 mmol) se diluyó en EtOH (20 ml). Luego, se añadió isotiocianatociclopropano (0.92 ml, 9.93 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH, luego con Et²O y se secó al vacío, produciendo 1.4 g (>100%) de intermedio 1, usado como se muestra en la siguiente etapa.

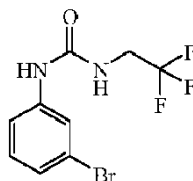
b) Preparación del intermedio 2



10 Una mezcla de producto intermedio 1 (1.33 g, 3.31 mmol) en H₂SO₄ concentrado (6 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con NaOH (3N) a 0°C. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona, luego con Et₂O y se secó, produciendo 1.1 g (86%) del intermedio 2, utilizado como se muestra en la siguiente etapa.

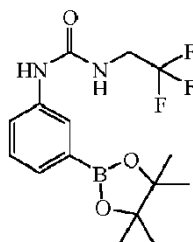
Ejemplo 1.2

a) Preparación del intermedio 3



15 Se añadió gota a gota 1-bromo-3-isocianatobenceno (25 ml, 200 mmol) a 5°C a una solución de 2,2,2-trifluoroetanamina (24.05 ml, 300 mmol) en THF (160 ml). La mezcla se agitó a 5°C y luego a TA durante 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, produciendo 58.8 g (100%) del intermedio 3.

b) Preparación del intermedio 4

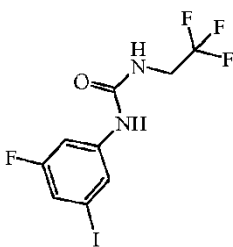


20 Intermedio 3 (20 g, 67.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (18.8 g, 74.1 mmol) y acetato de potasio (19.8 g, 202 mmol) en DMSO (149 ml) se agitó y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos, se añadió Pdppf (1.48 g, 2.02 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua, se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se recogió con éter de petróleo (200 ml) y EtOAc (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo (51 ml) y EtOAc (3 ml) y se secó, produciendo 20.19 g (87%) de intermedio 4.

25

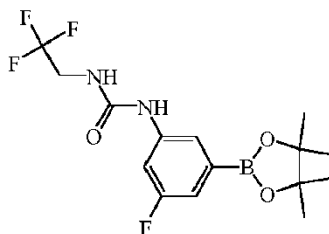
Ejemplo 1.3

a) Preparación del intermedio 5

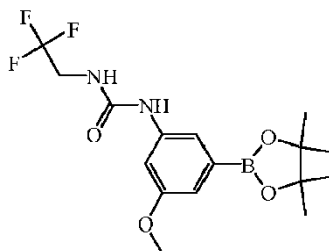


Una mezcla de 3-fluoro-5-yodobencenammina (2.7 g, 11.4 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2.3 g, 11.34 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se dejó enfriar a RT. N,N-diisopropiletilamina (1.9 ml, 11.4 mmol) y luego 2,2,2-trifluoroetanamina (1 ml, 12.53 mmol) se agregaron gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de K₂CO₃ al 10%, solución acuosa de HCl 3N y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto crudo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío, produciendo 3,2 g (78%) de compuesto intermedio 5.

b) Preparación del intermedio 6.



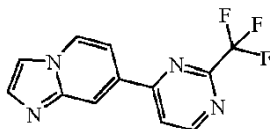
El Intermedio 5 (3.2 g, 8.84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2.47 g, 9.72 mmol) y acetato de potasio (2.6 g, 26.52 mmol) en DMSO (40 ml) se agitó y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. Se añadió Pdppf (194 mg, 0.26 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre agua. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recogió con éter de petróleo, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, el precipitado se filtró y se secó a vacío, obteniéndose 2.6 g (81%) de compuesto intermedio 6.



El intermedio 7 utilizado en la preparación del Ejemplo B1b se preparó de acuerdo con la Preparación del Ejemplo 1.3.

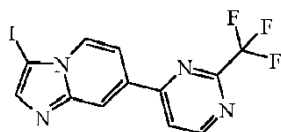
Ejemplo 1.4

a) Preparación del intermedio 8



Una solución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (12.1 g, 49.6 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (8.24 g, 45.1 mmol), Cs₂CO₃ (44.1 g, 135.4 mmol) en tolueno (190 ml), 1-butanol (190 ml) y H₂O (50 ml) se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7.8 g, 6.7 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C (baño a 85°C) durante 2 horas bajo N₂. La mezcla se vertió en agua con hielo y se filtró sobre una capa de celite que se realizó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recogió en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 15.7 g (88%) de intermedio 8. MP = 212°C (kofler).

b) Preparación del intermedio 9

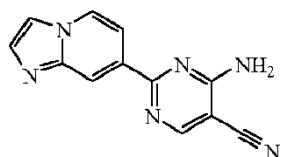


Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (6.06 g, 26.9 mmol) en porciones a una solución del intermedio 8 (5.93 g, 22.44 mmol) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente.

- 5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego con Et₂O, y se secó al vacío, produciendo 8.75 g (100%) de intermedio 9.

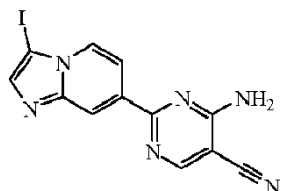
Ejemplo 1.5

a) Preparación del intermedio 10

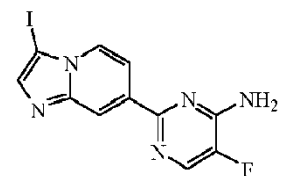


- 10 4-amino-2-cloro-5-pirimidinacarbonitrilo (5 g, 32.35 mmol) y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (9.48 g, 38.82 mmol) en dioxano (250 ml) se agitaron bajo nitrógeno. Se añadió una solución de K₃PO₄ (13.73 g, 64.70 mmol) en H₂O y la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). Se añadió Pddppf (1.18 g, 1.62 mmol) y luego la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). La RM se calentó durante 2 horas a 80°C. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió acetona y el precipitado se filtró, se lavó con agua, acetona, luego Et₂O y se secó, produciendo 6,8 g (89%) de intermedio 10.
- 15

b) Preparación del intermedio 11



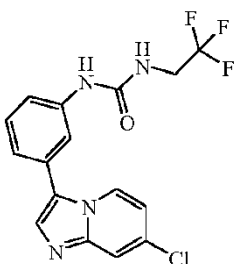
- 20 Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (2.86 g, 12.7 mmol) en porciones a una solución del intermedio 10 en CH₃CN a temperatura ambiente. La RM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a reflujo durante la noche. La RM se filtró en caliente y el precipitado se lavó con ACN, luego con Et₂O y se secó al vacío, produciendo 3 g (98%) de intermedio 11.



- 25 El intermedio 12 utilizado en la preparación del Ejemplo B1b se preparó de acuerdo con la Preparación del Ejemplo 1.5.

Ejemplo 1.6

a) Preparación del intermedio 13



a-1) utilización de un acoplamiento Heck

Una mezcla de 7-cloroimidazopiridina (5 g, 32.77 mmol), intermedio 3 (10.22 g, 34.41 mmol), trifenilfosfina (1.72 g, 6.55 mmol), carbonato de cesio (21.35 g, 65.54 mmol), acetato de paladio (II) (0.74 g; 3.28 mmol) en DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite que se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó.

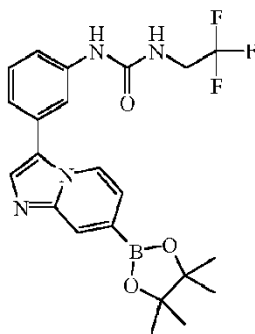
El residuo (15 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice en SiOH irregular 20-45 µm 1000 g de MATREX, fase móvil (DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se secó a vacío a 40°C, obteniéndose 6.80 g (56%) de intermedio 13. MP = 188°C, DSC.

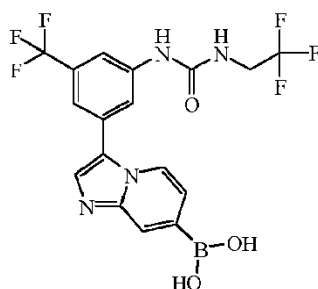
a-2) utilización de un Acoplamiento de Suzuki

Se agitó una mezcla de 3-yodo-7-cloroimidazopiridina (10 g; 35.9 mmol), intermedio 4 (14.8 g, 43.1 mmol), fosfato de potasio (15.2 g; 71.8 mmol) en agua (51 ml) y dioxano (192 ml). a temperatura ambiente y desgasificado con un flujo de N₂. Después de 30 minutos, se añadió Pddppf (1.31 g, 1.8 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La RM se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en SiOH irregular 20-45 µm 1000 g de MATREX, fase móvil (DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0.5). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron para proporcionar, después del secado, 13.3 g (100%) del compuesto intermedio 13.

b) Preparación del intermedio 14.



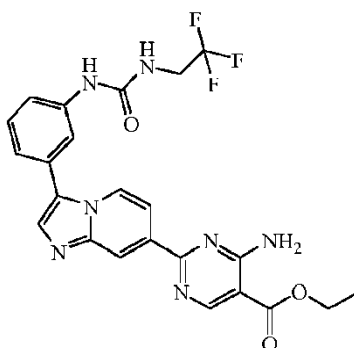
Una mezcla del intermedio 13 (3 g, 8.14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano [73183-34-3] (6.2 g, 24.41 mmol), triciclohexilfosfina (0.91 g, 3.25 mmol), acetato de potasio (3.19 g, 32.54 mmol) en dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (1.12 g, 1.22 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La RM se calentó a 90°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La celita se lavó con EtOAc, luego el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió con DIPE, se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se secó al vacío, produciendo 3 g (80%) de compuesto intermedio 14.



El intermedio 15 utilizado en la preparación del Ejemplo B5 se obtuvo en un procedimiento de reacción similar al de la Preparación del Ejemplo 1.6.

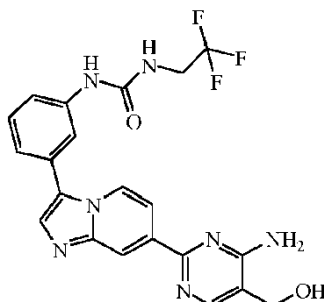
Ejemplo 1.7

5 a) Preparación del intermedio 16



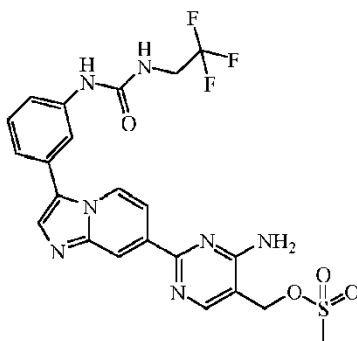
10 El ácido etil 4-amino-2-cloropirimidincarboxílico, el éster (1.10 g, 5.43 mmol) y el compuesto intermedio 14 (3 g, 6.52 mmol) en dioxano (125 ml) se agitaron bajo nitrógeno. Se añadió una solución de K_3PO_4 (2.31 g, 10.86 mmol) en H_2O (30 ml) y la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). Se añadió Pddppf (198.72 mg, 0.27 mmol) y luego la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). La RM se calentó durante 3 horas a $80^\circ C$, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se añadió una solución al 10% de K_2CO_3 . La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (5.4 g) se cristalizó en $CH_2Cl_2/MeOH$. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH_3CN y se secó, produciendo 1.9 g (70%) de intermedio 16.

15 b) Preparación del intermedio 17



20 Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio 1M en THF (3.0 ml, 3.00 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión del intermedio 16 (500 mg, 1.00 mmol) en THF. La RM se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron con precaución 0.25 ml de agua helada, seguido de 0.25 ml de NaOH 3N y 0.75 ml de agua. Las sales se eliminaron por filtración en un recipiente y se lavaron con EtOAc. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM/MeOH 90/10 y el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 300 mg (65%) de producto intermedio 17. MP = $235^\circ C$

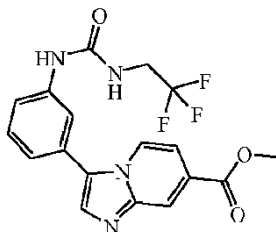
c) Preparación del intermedio 18.



5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (166 μ l, 2.15 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión del intermedio 17 (490 mg, 1.07 mmol) y N,N-dietiletanamina (312 μ l, 2.25 mmol) en una mezcla 50/50 de DCM/THF (20ml). La RM se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se usó directamente en el siguiente paso sin más preparación.

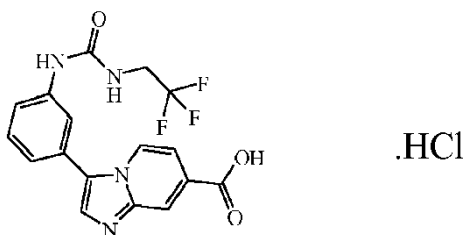
Ejemplo 1.8

a) Preparación del intermedio 19



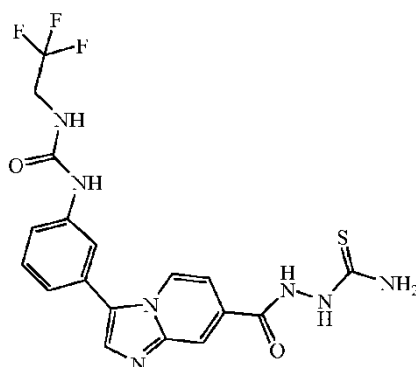
10 Se agitaron bajo nitrógeno ácido 3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico, éster e intermedio 4 (5.47 g, 15.89 mmol) en dioxano (136 ml). Se añadió una solución de K_3PO_4 (5.62 g, 26.48 mmol) en H_2O (30 ml) y la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). Se añadió Pdppf (484.47 mg, 0.66 mmol) y luego la mezcla se desgasificó con vacío/nitrógeno (x3). La RM se calentó durante la noche a 80°C bajo nitrógeno. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM/MeOH y se detuvo con agua. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (90 g de SiO_2 15/40 μ m, eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 100/0/0 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 4.17 g (80%) de intermedio 19.

b) Preparación del intermedio 20



20 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.65 g, 15.52 mmol) a una solución del intermedio 19 (4.06 g, 10.35 mmol) en THF (83 ml) y H_2O (9 ml). La RM se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 3N y la RM se evaporó a sequedad. El residuo sólido se recogió con agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío, produciendo 3.91 g (100%) de intermedio 20. MP = 222°C.

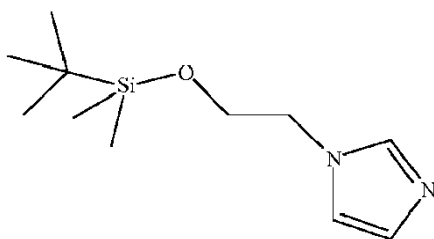
c) Preparación del intermedio 21.



- Intermedio 20 (0.5 g, 1.3 mmol), N,N-dietilalanamina (378 μ l, 0.26 mmol), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolhexafluorofosfato(1)-3-óxido (0.75g, 1.98mmol) y una mezcla 10/1 de THF/DMF (20 ml) se mezclaron a temperatura ambiente. Luego, se añadió tiosemicarbazida (0.24 g, 2.64 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas.
- 5 La mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, produciendo 0.8 g (>100%) de compuesto intermedio 21.

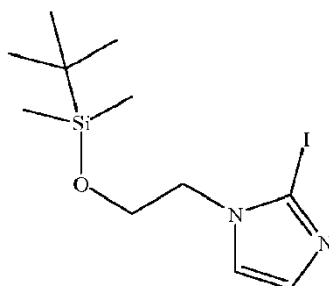
Ejemplo 1.9

a) Preparación del intermedio 22



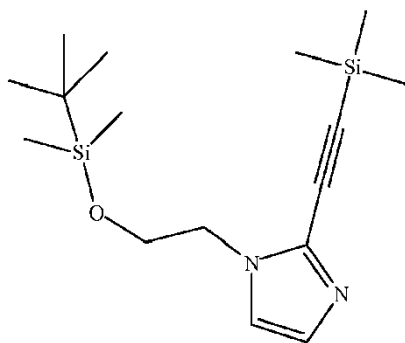
- 10 Se disolvió 1H-imidazol (1 g, 14.7 mmol) en DMF (20 ml). Luego, la solución se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (646 mg, 16.1 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetil silano (4.2 g, 17.6 mmol) y la reacción se agitó durante la noche permitiendo que la temperatura aumentara a TA. La RM se sometió a partición entre agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Luego la capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_4OH : 100/0/0 a 95/5/0.5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó,
- 15 produciendo 3.03 g (86%) de intermedio 22.

b) Preparación del intermedio 23



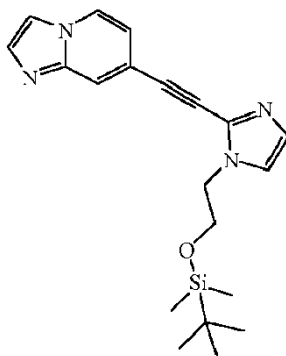
- 20 El intermedio 22 (1 g, 4.41 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1.68 ml, 11.02 mmol) se disolvió en THF (10 ml). La solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota butillitio 1.6 M en hexano (6.9 ml, 11.0 mmol). La RM se agitó durante 1.5 horas permitiendo que la temperatura subiera a -30°C. Luego, se añadió yodo (2.94 g, 11.5 mmol) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -30°C. La reacción se detuvo con una solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_5$ y se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de $Na_2S_2O_5$ al 10% (100 ml) y agua (100 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 25 en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc: 5/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0.8 g (51%) de intermedio 23.

c) Preparación del intermedio 24.



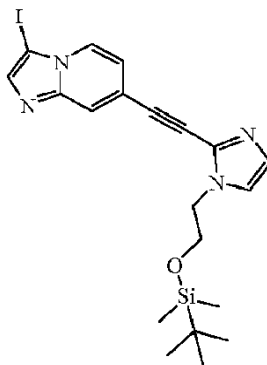
5 A una mezcla de intermedio 23 (0.8 g, 2.27 mmol) de N,N-dietiletanamina (6.3 ml, 45.4 mmol), CuI (44 mg, 0.23 mmol), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (160 mg, 0.23 mmol) y THF (4 ml) previamente desgasificado al vacío y relleno con N₂, se añadió trimetilsililacetileno (1.65 ml, 11.3 mmol). La RM se agitó a TA durante toda la noche, se filtró sobre una capa de celite y el filtrado se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó varias veces con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5X50 ml hasta pH=7), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/ciclohexano: 2/8 a 4/6). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0.138 g (23%) del intermedio 24.

d) Preparación del intermedio 25



10 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (63 mg, 0.41 mmol), intermedio 24 (146 mg, 0.4 mmol), Cs₂CO₃ (134 mg, 0.41 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7 se introdujo en un tubo (7 µl, 0.07 mmol) en DMF (1.1 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ y se introdujeron rápidamente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (6 mg, 0.008 mmol) y tri-tert-butilfosfina (5 µl, 0,016 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente con N₂. Luego, se calentó a 150°C en un microondas durante 12 minutos. La RM se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, produciendo 0.16 g (>100%) de intermedio 25, que se usó a continuación sin purificación adicional.

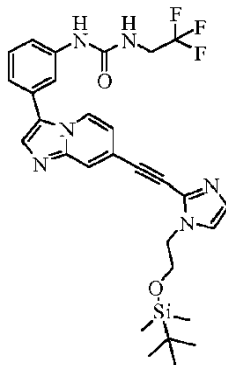
e) Preparación del intermedio 26



20 Se añadió N-yodosuccinimida (0.1 g, 0.45 mmol) en porciones al intermedio 25 (0.15 g, 0.41 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La RM se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego, se añadió N-yodosuccinimida adicional (48 mg, 0.21 mmol) y la RM se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (100 ml) a la mezcla. Después de la decantación, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), luego se secó

sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, produciendo 0.23 g (>100%) de intermedio 26, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

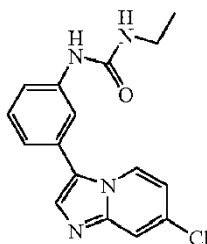
f) Preparación del intermedio 27.



- 5 Una solución de intermedio 26 (210 mg, 0.43 mmol), intermedio 4 (176.11 mg, 0.51 mmol) y K_3PO_4 (181.05 mg, 0.85 mmol) en dioxano (11.7 ml) y H_2O (3 ml) se desgasificó durante unos minutos con nitrógeno. Luego se agregó Pddppf (34.81 mg, 0.043 mmol). La RM se calentó a 80°C durante 5 horas. Luego, la RM se sometió a partición entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, produciendo 0.35 g (>100%) del intermedio 27, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

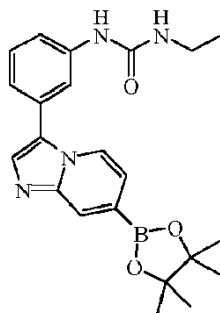
10 Ejemplo 1.10

a) Preparación del intermedio 28



- 15 Una mezcla de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina (1.5 g, 8.06 mmol), N-(3-bromofenil)-N'-etil-urea (2.25 g, 9.27 mmol) y Cs_2CO_3 (5.25 g, 16.12 mmol) en DMSO (20 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N_2 (x3). Se añadieron trifenilfosfina (422.88 mg, 1.61 mmol) y acetato de paladio (II) con Pd al 47% (180.98 mg, 0.81 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3) y luego se agitó y se calentó a 100°C durante 4 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La RM se agitó durante 1 hora y el precipitado se separó por filtración. El residuo se disolvió en DCM/MeOH. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (90 g de SiO_2 15/40 μm , eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 100/0/0 a 95/5/0.5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para producir 1.8 g (71%) del intermedio 28.

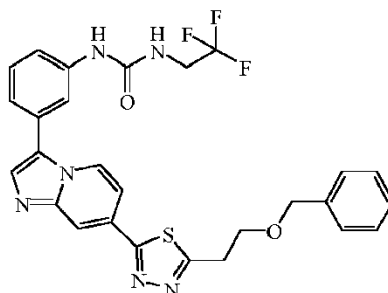
b) Preparación del intermedio 29.



- 25 Una mezcla del intermedio 28 (1.9 g, 6.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4.6 g, 18.11 mmol) (acetato de potasio) (2.37 g, 24.14 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó durante 15 minutos bajo un flujo de N_2 . Se añadió a temperatura ambiente triciclohexilfosfina (677 mg, 2.41 mmol) y

- 5 luego tris (dibencilideneacetona) dipaladio (829 mg, 0.90 mmol). La RM se calentó a 90°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con EtOAc. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con DIPE, se filtró y se secó, dando 990 mg (40%) de intermedio 29.

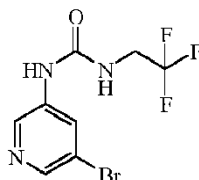
c) Preparación del intermedio 30.



- 10 Se desgasificó una solución de intermedio 14 (1 g, 2.17 mmol), intermedio 42 (1.3 g, 4.34 mmol), Cs₂CO₃ (2.12 g, 6.52 mmol) en tolueno (20 ml), 1 butanol (5 ml) y H₂O (20 ml) con N₂ durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.75 g, 0.65 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 horas bajo N₂. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. SiOH irregular 20-45 μm 450 g de MATREX, fase móvil (DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0.645 g (54%) de intermedio 30.

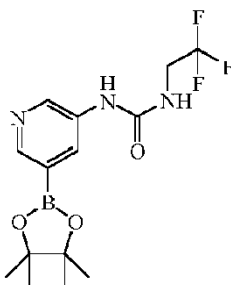
15 Ejemplo 1.11

a) Preparación del intermedio 31



- 20 Una mezcla de 5-bromo-3-piridinamina (2 g, 0.012 mol) y clorofornato de 4-nitrofenilo (3.03 g, 0.015 mol) en THF (20 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 2,2,2-trifluoroetanamina (1.02 ml, 0.013 mol) y luego se añadió N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (5.73 ml, 0.035 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre 2N NaOH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en Et₂O, obteniéndose 2.64 g (76%) del intermedio 31. Pf 188°C (Kofler).

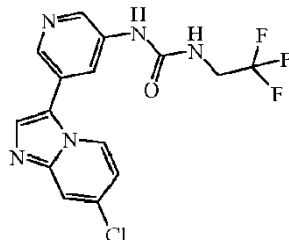
b) Preparación del intermedio 32.



- 25 Una mezcla de producto intermedio 31 (1.58 g, 5.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2.69 g, 10.6 mmol), acetato de potasio (1.56 g, 15.9 mmol) en DMSO (13.6 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un flujo de N₂ (burbujeo). Después de 30 minutos, se añadió Pd(dppf) (388 mg, 0.53 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en agua (150 ml).
30 La mezcla se filtró a través de una capa de celite (la celite se lavó con EtOAc). Después de la decantación y separación, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x150 ml) y agua 1x150 ml). La capa orgánica se secó

sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Este residuo se trituro con una mezcla 50/50 de Et_2O /éter de petróleo, produciendo 1.4 g (77%) de intermedio 32.

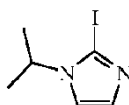
c) Preparación del intermedio 33



- 5 Se disolvió K_3PO_4 (1.06 g, 4.98 mmol) en H_2O (3.9 ml). La solución resultante se añadió al intermedio 32 (1.29 g; 3.74 mmol) y 7-cloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (0.69 g; 2.49 mmol) en dioxano (14.2 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 30 minutos. Entonces, se añadió Pddppf (0.091 g, 0.00012 mol) y la RM se calentó a 80°C durante la noche bajo un flujo de N_2 . La RM se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaCl , luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 90 g, DCM/MeOH/ NH_4OH : 100/0/0 a 85/15/0.5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, dando 0.82 g (89%) del intermedio 33.

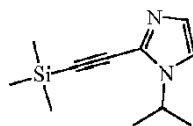
Ejemplo 1.12

a) Preparación del intermedio 34



- 15 Se disolvió 1-(1-metiletil)-1H-imidazol (330 mg, 3.00 mmol) en THF (2.5 ml) a temperatura ambiente y la solución resultante se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota butillitio 1.6 M en hexano (1.87 ml, 3.00 mmol). Una vez completada la adición, la temperatura se aumentó a 0°C y la RM se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Luego, la RM se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de yodo (844.81 mg, 3.30 mmol) en THF (5 ml). Nuevamente, la temperatura se aumentó a 0°C y la RM se agitó durante 20 minutos a esta temperatura, seguido de un enfriamiento con una solución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La RM se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando 500 mg (71%) de compuesto intermedio 34.

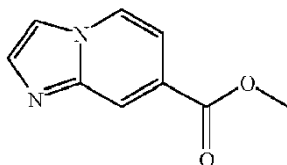
b) Preparación del intermedio 35



- 25 Se añadió trimetilsililacetileno (4.46 ml, 31.35 mmol) a una mezcla de compuesto intermedio 34 (1.48 g, 6.27 mmol), N, N-dietiletanamina (17.45 ml, 125.40 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (440.08 mg), y CuI (119.41 mg, 0.63 mmol) en THF (11 ml) previamente desgasificado al vacío y llenado con N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La RM se filtró y las sales se lavaron con Et_2O . El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con Et_2O , las sales se filtraron de nuevo y el filtrado se evaporó, produciendo 2 g de compuesto intermedio 35, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

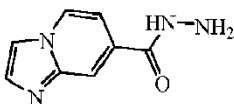
Ejemplo 1.13

a) Preparación del intermedio 36



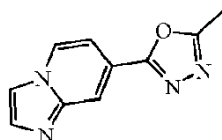
5 Ácido metil 2-amino-4-piridinacarboxílico, éster (20 g, 131.5 mmol), solución de 2-cloroacetaldehído al 50% en peso en agua (22.5 ml, 197.2 mmol), y NaH_2CO_3 (22.1 g, 262.9 mmol) en EtOH (200 ml) fueron agitados a 80°C durante 4 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se evaporó el EtOH. El residuo se extrajo dos veces de DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó, produciendo 20.9 g del intermedio 36. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Preparación del intermedio 37



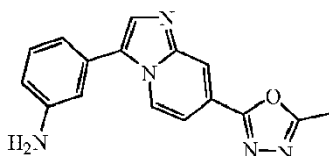
10 Se añadió monohidrato de hidrazina (20.3 ml, 65.3 mmol) a una solución del intermedio 36 (11.5 g, 65.28 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, luego se añadió hidrazina monohidrato (10 ml, 454 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de EtOH y se secó, produciendo 7.2 g (63%) de intermedio 37, utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Preparación del intermedio 38.



15 El intermedio 37 (7.2 g; 40.87 mmol) y H_2SO_4 (0.23 ml) en 1,1,1-trietoxietano (202 ml) se calentaron a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó para proporcionar el sólido 1. Se añadieron agua y DCM al filtrado y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el sólido 2. Los sólidos 1 y 2 se mezclaron, se recogieron en EtOH (el mínimo) y se filtraron para proporcionar 7.2 g (88%) del intermedio 38. La concentración del filtrado seguido de otra
20 filtración dio una cantidad adicional de 0.92 g (11%) de intermedio 38.

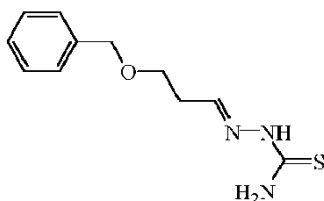
d) Preparación del intermedio 39.



25 Una mezcla de intermedio 38 (3.5 g, 14.34 mmol), 3-yodobencenammina (1.7 ml, 14.34 mmol) y Cs_2CO_3 (9.34 g, 28.67 mmol) en DMSO (20 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N_2 (x3). Se añadieron trifenilfosfina (0.75 g, 2.87 mmol) y acetato de paladio (II) al 47% de Pd (0.3 g, 1.43 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3) y luego se agitó y se calentó a 100°C durante 4 horas. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se filtró sobre una capa de celite que se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó, produciendo 540 mg (13%) de intermedio 39, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

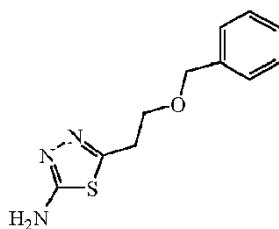
Ejemplo 1.14

30 a) Preparación del intermedio 40



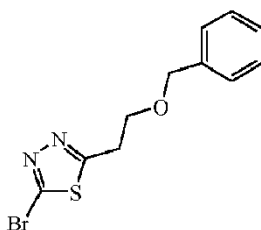
Una mezcla de 3-(fenilmetoxi) propanal (4.5 g, 27.40 mmol) y tiosemicarbazida (2.48 g, 27.40 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5.4 g (83%) de intermedio 40.

35 b) Preparación del intermedio 41.



5 Se añadió gota a gota FeCl_3 (18.62 ml, 68.26 mmol) a una solución del intermedio 40 (5.4 g, 22.75 mmol) en H_2O (60 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se trató con una solución acuosa de NH_4OH . La mezcla se extrajo con DCM. Se filtró un insoluble. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose 3.9 g (73%) de intermedio 41.

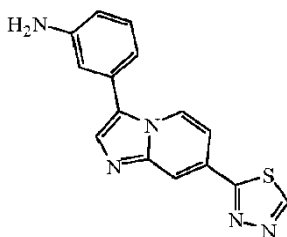
c) Preparación del intermedio 42.



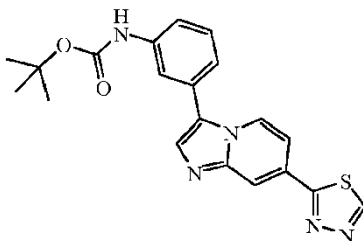
10 Se añadió HBr (34 ml) a una solución del intermedio 41 (3.4 g, 14.45 mmol) en H_2O (34 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió CuHBr (0.21 g, 1.44 mmol). Se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (1.0 g 14.45 mmol) en H_2O (34 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 5°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió en H_2O , se basificó con K_2CO_3 (hasta que el pH de la mezcla alcanzó 8) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (5.4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiO_2 15-40 μm DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 2.9 g (67%) del intermedio 42.

15 Ejemplo 1.15

Preparación del intermedio 44.



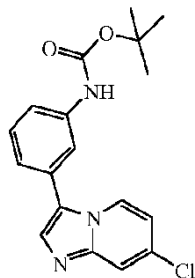
Se añadió gota a gota HCl (50 ml) a una solución del intermedio 43.



20 (1.96 g, 4.98 mmol) (se preparó de acuerdo con un procedimiento de reacción similar al Ejemplo B1a) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O , se basificó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DIPE/EtOAc , se filtró y se secó a vacío dando 1.1 g (75%) de intermedio 44.

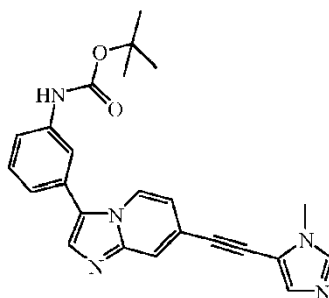
25 Ejemplo 1.16

a) Preparación del intermedio 45



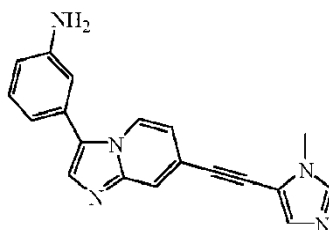
Una mezcla de ácido 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (200 mg, 1.08 mmol), 1,1-dimetiletil N-(3-yodofenil)carbámico, éster (0.40 g, 1.24 mmol) y Cs_2CO_3 (0.7 g, 2.15 mmol) en DMSO (2.5 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N_2 (x3). Se añadieron trifenilfosfina (56.38 mg, 0.22 mmol) y acetato de paladio (II) al 47% y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3), luego se agitó y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 4 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado se filtró y se lavó varias veces con agua, luego se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (480 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 g de SiO_2 15/40 μm - eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.3). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 255 mg (69%) del intermedio 45.

b) Preparación del intermedio 46.



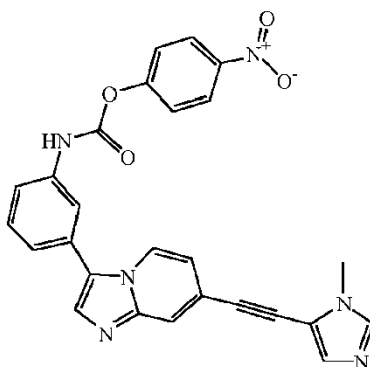
Intermedio 45 (3.2 g, 9.3 mmol), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (4.94 g, 46.5 mmol), Cs_2CO_3 (6.06 g, 2.90 mmol), cloruro de paladio (II) (0.17 mg, 0.93 mmol) se mezclaron triciclohexilfosfina (0.52 mg, 1.86 mmol) y DMSO (29 ml) y la mezcla se desgasificó 5 veces al vacío. Luego, la mezcla se calentó durante 2 horas a 100°C . La RM se sometió a partición entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml) y la suspensión resultante se filtró sobre una capa de celite. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (200 g de SiO_2 15/40) (DCM/MeOH/ NH_4OH : 100/0/0 a 98/2/0.2 en 10 minutos, luego 98/2/0.2 durante 5 minutos, luego 97/3/0.3 en 5 minutos y 7/3/0.3 durante 20 minutos). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1.1 g (29%) de compuesto intermedio 46.

c) Preparación del intermedio 47.



Se añadió gota a gota HCl (1.1 g, 2.66 mmol) a una solución del intermedio 46 (3 ml) en MeOH (11 ml) y la RM se agitó a 50°C durante 2 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se detuvo con una solución al 10% de K_2CO_3 a 0°C . La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 0.78 g (93%) de compuesto intermedio 47.

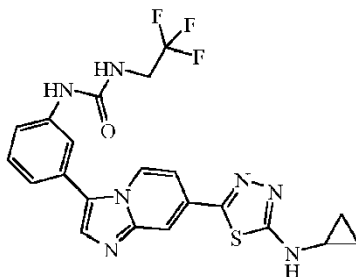
d) Preparación del intermedio 48.



Se calentó una mezcla de intermedio 47 (0.75 g, 2.39 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (0.48 g, 2.39 mmol) en THF (37.5 ml) a 60°C durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado se filtró, se lavó con THF, luego con Et₂O y se secó al vacío, produciendo 1.1 g (99%) de intermedio 48.

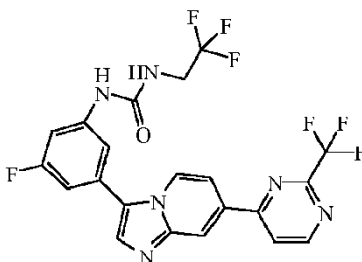
5 Preparación de los compuestos finales Ejemplo 2.1

a 1) Preparación del compuesto 250 (Ej. de Ref.)



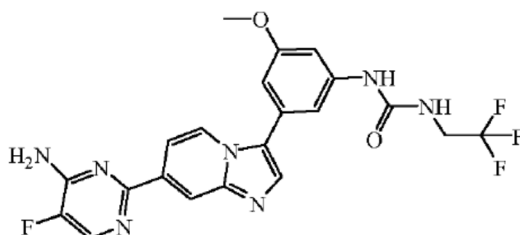
10 Se desgasificó una solución de intermedio 2 (1.1 g, 2.87 mmol), intermedio 4 (1.18 g, 3.44 mmol), K₃PO₄ (1.22 g, 5.74 mmol) en dioxano (75 ml) y H₂O (20 ml) durante algunos minutos con nitrógeno. Luego se añadió Pddppf (0.12 g, 0.14 mmol). La RM se calentó a 80°C durante 4 horas. La RM se concentró al vacío. El precipitado se recogió con una solución acuosa al 10% de K₂CO₃, luego se lavó con MeOH y se secó al aire. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK, fase móvil (DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0.5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con ACN, luego el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 177 mg (13%) de compuesto 250. MP >280°C (kofler).

15 a 2) Preparación del compuesto 251



20 Se desgasificó una solución de intermedio 9 (400 mg, 1.02 mmol), intermedio 6 (412 mg, 1.14 mmol) y K₃PO₄ (484 mg, 2.28 mmol) en dioxano (25 ml) y H₂O (5 ml) durante 15 minutos con nitrógeno. Luego se añadió Pddppf (93 mg, 0.11 mmol). La RM se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc. Luego se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos súper crítica de fluidos en AMINO 6 μm 150x21.2 mm, fase móvil (0.3% de isopropilamina, 60% de CO₂, 40% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE y el precipitado amarillo se filtró, se secó al vacío, obteniéndose 111 mg (19%) de compuesto 251. MP = 263°C (DSC).

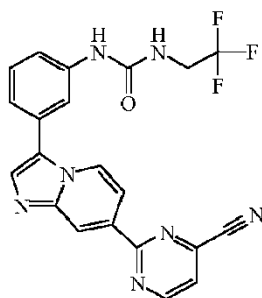
25 b) Preparación del compuesto 252



5 Se desgasificó una solución de intermedio 12 (400 mg; 1.13 mmol), intermedio 7 (548 mg; 1.46 mmol) en dioxano (15 ml) mediante burbujeo de N₂ a través. Se añadieron K₃PO₄ (478 mg; 2.25 mmol), Pddppf (19 mg, 0.022 mmol), H₂O (5 ml) y EtOH (2 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. La solución se vertió en agua con hielo y se filtró sobre una capa de celite. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El producto crudo se cristalizó en DCM para dar un producto crudo 1. El filtrado se evaporó para dar un producto crudo 2. Ambos productos 1 y 2 se purificaron por fase normal en SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK, fase móvil (0.5% NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). La fracción pura se recogió y el disolvente se evaporó, produciendo 35 mg (7%) de compuesto 252. MP = 154°C (DSC).

10 Ejemplo 2.2

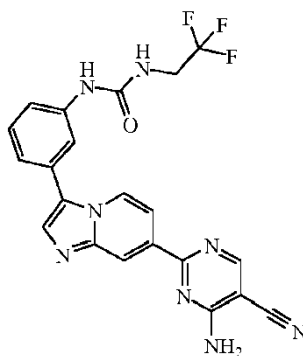
a) Preparación del compuesto 253



15 Una mezcla de compuesto intermedio 14 (0.8 g, 1.74 mmol), 2-cloro-4-pirimidincarbonitrilo (0.48 g, 3.48 mmol), Na₂CO₃ (4 ml) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó con N₂ para 30 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.15 g, 0.13 mmol) y la mezcla se calentó a 130°C durante 30 minutos. La reacción se realizó en un dispositivo de microondas (Biotage 60). La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por fase normal (cartucho 15-40 μm 30 g). Fase móvil (0.5% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE, el precipitado se filtró, se secó a vacío, obteniéndose 0.149 g (20%) de compuesto 253. MP = 210°C (kofler).

20

b) Preparación del compuesto 165B



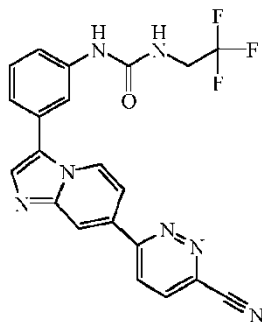
25 El intermedio 14 (1 g, 2.17 mmol), 4-amino-2-cloro-5-piridincarbonitrilo (0.5 g, 3.26 mmol) y carbonato de sodio (2.3 g, 21.7 mmol) se diluyeron en DME (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó bajo un flujo de N₂ durante 10 minutos. Luego, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.25 g, 0.22 mmol) y se calentó la RM a 80°C durante 4 horas. Luego, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y se concentró DME. El insoluble se filtró, se lavó con agua y se vertió en DCM. El precipitado se agitó luego durante 3 horas, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad.

El residuo resultante se vertió en DCM/MeOH (8/2), se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró, se secó y se purificó por fase reversa en X-Terra-C18 10 μ m 19x150 mm, Fase móvil (Gradiente de 20% NH_4HCO_3 0.5% (pH 10), 80% ACN a 0% NH_4HCO_3 0.5% (pH 10), 100 % ACN). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en Et_2O , el precipitado se filtró y se secó a vacío, dando 0.052 g de compuesto 165B. MP = 161°C (DSC).

5

Ejemplo 2.3

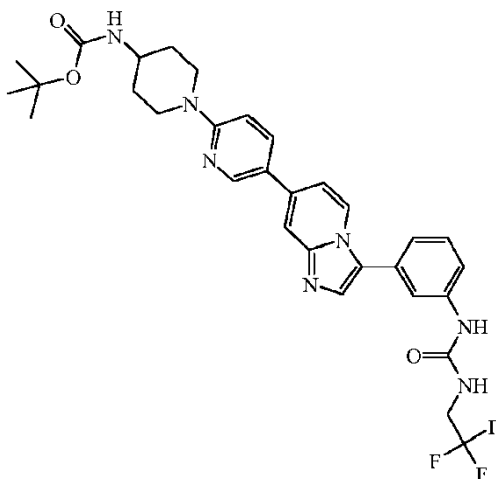
a) Preparación del compuesto 255



Una mezcla de 6-cloro-3-piridazincarbonitrilo (211 mg, 1.43 mmol), intermedio 14 (858 mg, 1.86 mmol), K_3PO_4 (455 mg, 2.15 mmol), dicitclohexilo (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (294 mg, 0.72 mmol) en tolueno (10 ml) y EtOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un flujo de N_2 . Después de 10 minutos, se añadió en porciones acetato de paladio (II) al 47% de Pd (97 mg, 0.43 mmol). Luego la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. La solución se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 μ m 300 g de MERCK, fase móvil (NH_4OH al 0.5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluidos súper crítica de fluidos en 2 etilpiridina 6 μ m 150x21.2 mm, fase móvil (0.3% de isopropilamina, 80% de CO_2 , 20% de EtOH). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en Et_2O , produciendo 33 mg (5%) de compuesto 255. MP = 267°C.

15

20 b) Preparación del compuesto 256 (Ej. de Ref.)



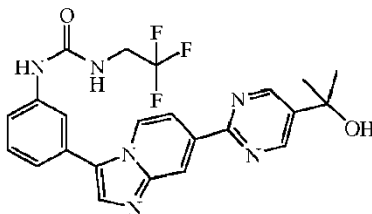
25

Una mezcla de 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[1-(5-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]carbámico, [(480 mg; 1.35 mmol), intermedio 14 (930 mg; 2.02 mmol), K_3PO_4 (428 mg; 2.02 mmol), dicitclohexil (2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (277 mg; 0.67 mmol) en tolueno (20 ml) y EtOH (6 ml) se agitó a RT bajo un flujo de N_2 . Después de 10 minutos, se añadió en porciones acetato de paladio (II) al 47% de Pd (90.75 mg; 0.40 mmol). Luego la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La solución se vertió en agua con hielo, se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 20-45 μ m 450 g de MATREX, fase móvil (NH_4OH al 0.5%, DCM al 92%, MeOH al 8%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 587 mg (71%) de compuesto 256. MP = 250/255°C (kofler).

30

Ejemplo 2.4

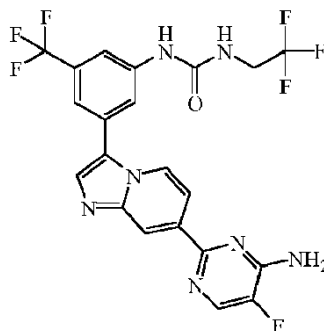
Preparación del compuesto 257



- 5 Una solución de intermedio 14 (0.60 g, 1.31 mmol), 2-cloro- α,α -dimetil-5-pirimidinometanol (0.34 g, 1.97 mmol), Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.94 mmol) en tolueno (13 ml), se desgasificó 1-butanol (13 ml) y H_2O (4 ml) con N_2 durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.46 g, 0.39 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C (baño a 85°C) durante 6 horas bajo N_2 . La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular $15\text{-}40\ \mu\text{m}$ 300 g de Merck, fase móvil (1% NH_4OH , 90% DCM, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó.
- 10 El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluidos súper crítica de fluidos en 2-etilpiridina $6\ \mu\text{m}$ $150\times 21.2\ \text{mm}$, fase móvil (0.3% de isopropilamina, 75% de CO_2 , 25% de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0.13 (21%) del compuesto 257. MP = 146°C (kofler).

Ejemplo 2.5

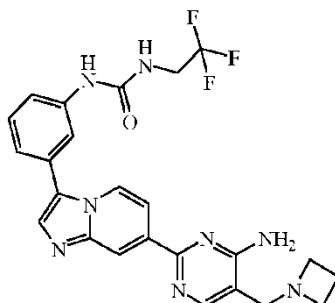
Preparación del compuesto 258



- 15 Una mezcla de intermedio 15 (520 mg, 1.17 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (258 mg, 1.75 mmol) en una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (3 ml) y DME (15 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno pasante durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio [(67 mg, 0.058 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. La solución se enfrió, se vertió sobre agua con hielo y DCM. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en SiOH esférico $10\ \mu\text{m}$ 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil (NH_4OH al 0.5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El producto se separó por filtración, produciendo 71 mg (12%) del compuesto 258. MP = 185°C (kofler).
- 20

Ejemplo 2.6

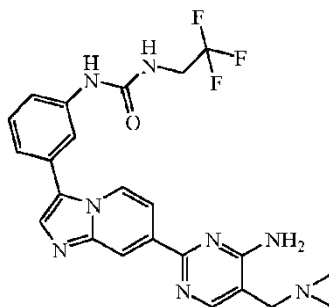
- 25 Preparación del compuesto 259.



Se añadió azetidina (720 μ l, 10.71 mmol) a una mezcla 50/50 de una suspensión de intermedio 18 (573.66 mg, 1.07 mmol) en THF/DCM (20 ml) y la RM se agitó a 50°C durante la noche. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (800 mg) se purificó por fase normal en Sílice Stability 5 μ m 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.3% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH a 1.4% NH₄OH, 86% DCM, 14% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en ACN. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 60 mg (11%) del compuesto 259. MP = 195°C (kofler);

Ejemplo 2.7

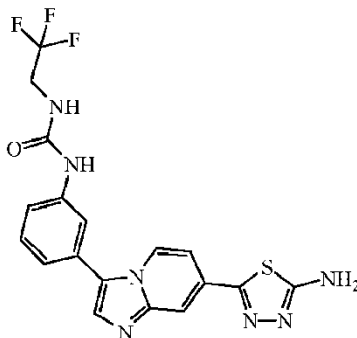
Preparación del compuesto 260



Una mezcla de intermedio 18 (175.65 mg, 0.33 mmol), una solución de N-metilmetanamina en THF 2.0 M (0.25 ml, 0.49 mmol) y Cs₂CO₃ (320.61 mg, 0.98 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por fase normal en Sílice Stability 5 μ m 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH a 1.3% NH₄OH, 87% DCM, 13% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 23 mg (14%) de compuesto 260. MP = 130°C (kofler).

Ejemplo 2.8

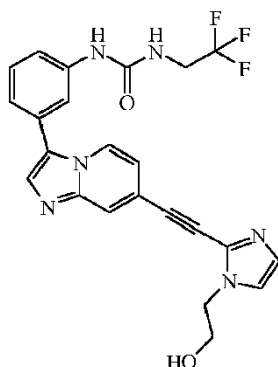
Preparación del compuesto 261 (Ej. de Ref.)



El intermedio 21 (0.6 g, 1.33 mmol) se disolvió en H₂SO₄ (5 ml) a 0°C y la RM se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La RM se neutralizó con NaOH (3N) a 0°C. Luego, el precipitado se filtró y se recogió en una mezcla 9/1 de DCM/MeOH. El precipitado se filtró, produciendo la fracción 1 (15 mg). El filtrado se concentró y se recogió en una mezcla 1/1 de DCM / acetona (5 ml). El precipitado se filtró, produciendo una fracción 2 (70 mg). Tanto la fracción 1 como la 2 se mezclaron, se lavaron nuevamente con 5 ml de una mezcla 1/1 de DCM/acetona. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 80 mg (14%) del compuesto 261. MP >260°C (kofler).

Ejemplo 2.9

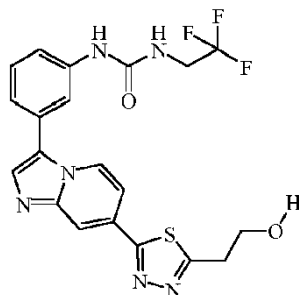
Preparación del compuesto 262 (Ej. de Ref.)



5 El intermedio 27 (250 mg, 0.43 mmol) se disolvió en THF (5 ml). Luego, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (192 μ l, 0.64 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (100 μ l, 0.34 mmol) y la RM se agitó durante 5 horas adicionales. Luego, se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por fase normal en sílice 5 μ m 150x30.0 m, fase móvil (gradiente de 0.3% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH a 1.4% de NH_4OH , 86% de DCM, 14 % MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se precipitó a partir de $CH_3CN/MeOH$, produciendo 0.055 g (27%) de compuesto 262. MP = 228°C (kofler).

Ejemplo 2.10

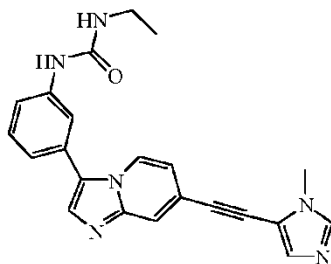
10 Preparación del compuesto 263 (Ej. de Ref.)



15 Se añadió una solución de tribromoborano (2.17 ml, 2.17 mmol) a una solución del intermedio 30 (2.17 ml, 2.17 mmol) en DCM (20 ml) a -10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a -10°C. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en el cartucho 15-40 μ m 30 g, fase móvil (97% DCM, 3% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en Et_2O , produciendo 118 mg (23%) de compuesto 263. MP = 230°C (kofler).

Ejemplo 2.11

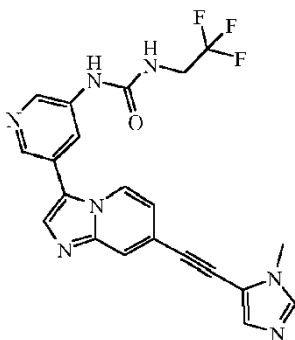
20 a) Preparación del compuesto 264 (Ej. de Ref.)



25 Una mezcla de intermedio 28 (1.8 g, 5.72 mmol), 5 etinil 1 metil 1H imidazol (2.90 ml, 28.59 mmol) y Cs_2CO_3 (3.73 g, 11.44 mmol) en DMSO seco (30 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N_2 (x3). Se agregaron triciclohexilfosfina (320.73 mg, 1.14 mmol) y cloruro de paladio (II) (102.55 mg, 0.57 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3), luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N_2 durante 2 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró sobre una capa de celite. El filtrado se decantó y la capa acuosa se extrajo 3 veces más con EtOAc. La almohadilla de celite se lavó luego con DCM/MeOH 90/10.

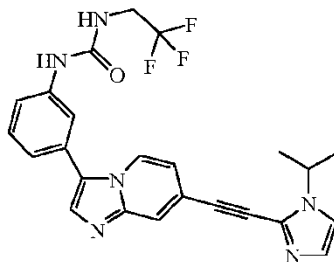
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo (6 g) se filtró sobre una capa de SiO₂ 63/200 µm (Eluyente: DCM/MeOH 90/10). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 20-45 µm 450 g MATREX, fase móvil (NH₄OH al 0.5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). La fracción deseada se recogió, se evaporó y se recogió en 2 ml de MeOH a temperatura ambiente. Luego, se añadió ACN hasta la precipitación del compuesto, produciendo 0.42 mg (19%) del compuesto 264. MP = 163°C (kofler).

b) Preparación del compuesto 265 (Ej. de Ref.)



Una mezcla de intermedio 33 (0.71 g, 1.92 mmol), 5 etinil 1 metil 1 H imidazol (0.97 ml, 9.6 mmol) y Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol) en DMSO (7 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N₂ (x3). Se añadió diclorobis(triciclohexilfosfina) paladio (85 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3), luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N₂ durante 2 horas. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recogió en DCM/MeOH (9/1). El material insoluble eliminado por filtración se lavó con DCM/MeOH (9/1). Luego, el filtrado se lavó con agua y las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK, fase móvil (0.8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en MeOH y Et₂O, produciendo 0.182 g (22%) de compuesto 265. MP >250°C (kofler).

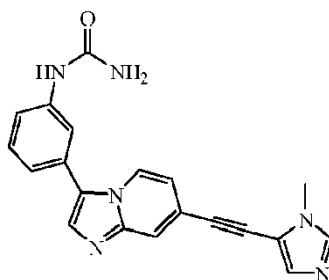
c) Preparación del compuesto 266 (Ej. de Ref.)



Una mezcla de producto intermedio 35 (1.29 g, 6.27 mmol) en DMSO (15 ml) se desoxigenó por evacuación/recarga con N₂ (x3). Se añadió Cs₂CO₃ (2.04, 6.27 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron el intermedio 28 (950 mg, 2.58 mmol), triciclohexilfosfina (175.83 mg, 0.63 mmol) y cloruro de paladio (II) (56.22 mg, 0.31 mmol) y la mezcla se desoxigenó nuevamente (x3), luego se agitó y se calentó a 100°C. bajo N₂ durante 1 hora. La RM se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró sobre un Büchner. El filtrado se decantó y la capa acuosa se extrajo 3 veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por fase normal en Sílice Stability 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de NH₄OH al 0%, DCM al 100%, MeOH al 0% a NH₄OH al 0,8%, DCM al 92%, MeOH al 8%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 18 mg (1.5%) de compuesto 266.

Ejemplo 2.12

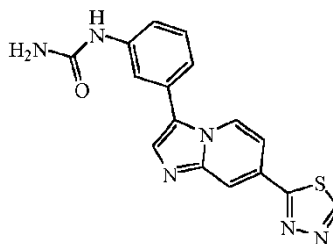
a) Preparación del compuesto 267 (Ej. de Ref.)



A una solución del producto intermedio 48 (0.48 g, 1.0 mmol) en THF (16 ml) se añadió N,N-dietiletanamina (168 μ l, 1.2 mmol) y una solución 0.5 N de NH_3 en dioxano (8 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Luego, se añadió una solución 0.5N adicional de NH_3 en dioxano (4 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Una solución adicional de 0.5 N de NH_3 en dioxano (4 ml, 2 mmol) se agregó nuevamente para completar la conversión. La suspensión amarilla se filtró, produciendo la fracción 1. El filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, produciendo la fracción 2. La fracción 1 se purificó por fase reversa en X-Bridge-C18 5 μm 30x150 mm, fase móvil (gradiente de 20% de NH_4HCO_3 0.5%, 80% de ACN a 0% de NH_4HCO_3 0.5%, 100% ACN). La fracción 2 se purificó por fase reversa en X-Bridge-C18 5 μm 30x150mm, fase móvil (gradiente de 80% NH_4HCO_3 0.5%, 20% ACN a 0% NH_4HCO_3 0.5%, 100% ACN). Se recogieron las fracciones puras de ambas purificaciones, produciendo 0.235 g (65%) del compuesto 267. MP = 162°C (kofler).

Ejemplo 2.13

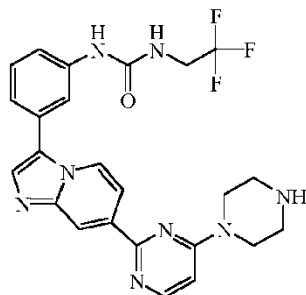
Preparación del compuesto 268 (Ej. de Ref.)



A una solución de intermedio 44 (0.28 g, 0.95 mmol) en ácido acético (15 ml), se agregó cianato de potasio (0.12 g, 1.43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en DCM/ K_2CO_3 acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 μm 300 g de MERCK, fase móvil (NH_4OH al 0.5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0.170 g) se cristalizó en DIPE/ACN (90/10), el precipitado se filtró y se secó a vacío, dando 0.142 g (44%) de compuesto 268. PF = 259°C (kofler).

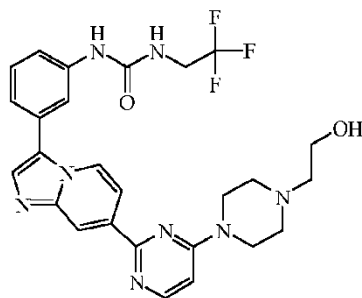
Ejemplo 2.14

a) Preparación del compuesto 269

2.84 HCl . 2.64 H_2O

Se añadió HCl (2.65 ml, 13.2 mmol) a una solución del compuesto 317 (263 mg; 0.44 mmol) en 2-propanol (10.5 ml) a temperatura ambiente. La RM se calentó a 50°C durante el tiempo necesario para completar la desprotección y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó, produciendo 110 mg (38%) de compuesto 269. MP = 200°C (kofler).

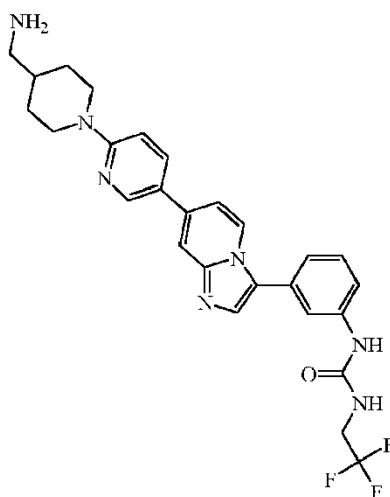
b) Preparación del compuesto 270



5 Una mezcla del compuesto 269 (223 mg, 0.42 mmol), 2-bromoetanol (105 mg, 0.84 mmol), NaHCO_3 (105 mg, 1.26 mmol) en EtOH (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 70°C durante 12 horas. Se añadieron H_2O y DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo la fracción 1. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó, produciendo la fracción 2. La capa acuosa se extrajo con DCM usando un método continuo para obtener la fracción 3 después de la evaporación.

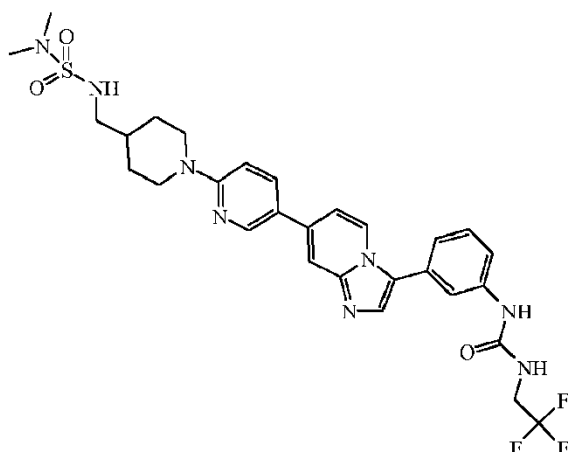
10 Las fracciones 1, 2 y 3 se mezclaron y purificaron por fase normal en Sílice Stability $5\ \mu\text{m}$ $150 \times 30.0\ \text{mm}$, fase móvil (gradiente de 0.3% NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH a 1.4% de NH_4OH , 86% de DCM, 14% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 18 mg (8%) de compuesto 270. MP = 179.8°C (DSC).

c) Preparación del compuesto 271 (Ej. de Ref.)



15 Se añadió TFA (0.3 ml) a una solución del compuesto 318 (0.11 g, 0.17 mmol) en DCM (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió H_2O y la solución se basificó con K_2CO_3 . La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por fase reversa en E5420 X-Bridge-C18 $5\ \mu\text{m}$ $30 \times 150\ \text{mm}$, fase móvil (Gradiente de 80% NH_4HCO_3 0.5%, 20% ACN a 0% NH_4HCO_3 0.5%, 100% ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 53.2 mg (60%) del compuesto 271. MP = 80°C (kofler).

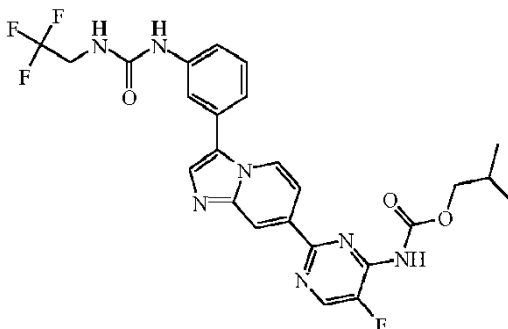
20 d) Preparación del compuesto 272 (Ej. de Ref.)



- 5 Compuesto 271 (0.155 g, 0.3 mmol), cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (42 μ l, 0.4 mmol), N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0.155 ml, 0.9 mmol) en THF (12 ml) se calentaron a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiO_2 : 15-40 μm /30 g, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH : 95/5/0.5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó nuevamente por fase reversa en E5462 X-Bridge-C18 5 μm 30x150mm, fase móvil (Gradiente de 60% NH_4HCO_3 0.5%, 40% ACN a 0% NH_4HCO_3 0.5%, 100% ACN). Las fracciones puras fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 31.5 mg (17%) del compuesto 272. MP = 145°C (kofler).

Ejemplo 2.15

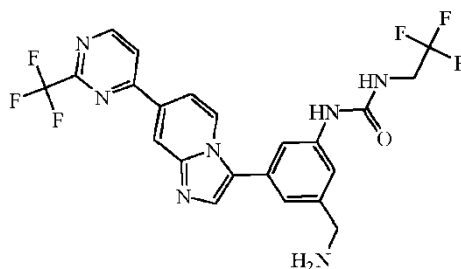
- 10 Preparación del compuesto 273



- 15 Compuesto del Ejemplo 102 (210 mg, 0.47 mmol), N,N-dimetil-4-piridinamina (12 mg, 0.094 mmol), cloroformiato de 2-metilpropilo (190 μ l, 1.46 mmol) y N,N-dietetilamina (230 μ l, 1.65 mmol). Se agitó THF (5 ml) a 70°C durante 24 horas. Se añadieron EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40 μm 300 g de MERCK, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.1% de NH_4OH , 89% DCM, 11% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó nuevamente por fase reversa en X-Bridge-C18 5 μm 30x150 mm, fase móvil (Gradiente de 60% NH_4HCO_3 0.5%, 40% ACN a 0% NH_4HCO_3 0.5%, 100% ACN). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó, produciendo 54 mg (21%) del compuesto 273. MP = 215.2°C (DSC).

- 20 Ejemplo 2.16

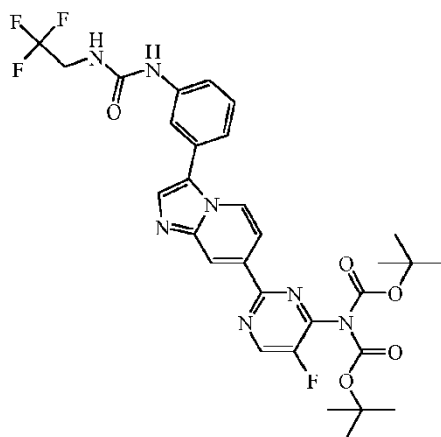
Preparación del compuesto 274



El compuesto 299 (330 mg, 0.65 mmol) y Ni (396 mg, 6.75 mmol) en NH_3 7N en MeOH (50 ml) se hidrogenaron a una presión de 4 bares a temperatura ambiente en un aparato bomba durante la noche. Luego se filtró a través de una capa de celite y se evaporó. El residuo se purificó mediante fase normal en un cartucho de 15-40 μm 30 g, fase móvil (1.2% de NH_4OH , 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 290 mg (87%) de compuesto 274. MP = 190°C (DSC)

Ejemplo 2.17

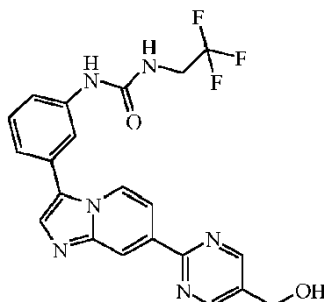
Preparación del compuesto 275



El compuesto del Ejemplo 102 (0,5 g, 1,12 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (0.73 g, 3.37 mmol) y piridina (0.32 ml, 3.93 mmol) en THF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron agua y HCl 3N. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por fase normal en Sílice Stability 5 μm 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). La fracción deseada se recogió y se purificó adicionalmente por fase reversa en X-Terra-C18 10 μm 19x150 mm, fase móvil (Gradiente de 40% NH_4HCO_3 0.5%, 60% MeOH a 0% NH_4HCO_3 0.5%, 100% MeOH). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 24 mg (3.3%) del compuesto 275. MP = 157,7°C (DSC)

Ejemplo 2.18

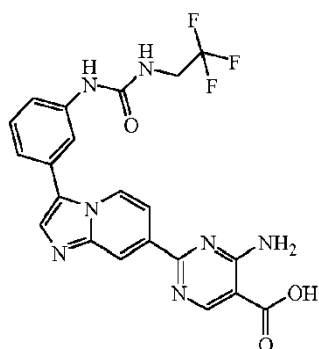
Preparación del compuesto 276



Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (3.04 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión del compuesto 290 (476 mg, 1.01 mmol) en THF (57 ml). La RM se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua helada (0.20 ml) con precaución, seguido de NaOH 3N (0.20 ml) y agua (0.60 ml). La RM se sometió a partición entre DCM/MeOH (90/10) y agua. La capa acuosa se extrajo una vez con DCM/MeOH (90/10). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se filtraron. El residuo se purificó mediante fase normal en el cartucho 15-40 μm 30 g, fase móvil (NH_4OH al 0.5%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (120 mg, sólido amarillo) no era lo suficientemente puro y se purificó de nuevo por HPLC en fase reversa. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 65 mg (14%) del compuesto 276. MP = 222°C (kofler, degradación no fundida).

Ejemplo 2.19

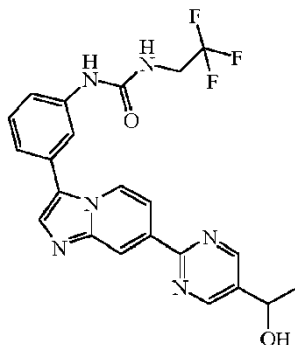
Preparación del compuesto 277

1.16 HCl . 3.31 H₂O

5 Una mezcla de compuesto 312 (90 mg, 0.18 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (23 mg, 0.54 mmol) en THF/H₂O (10/1.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La RM se acidificó con HCl 3N y la solución se evaporó a sequedad. El residuo sólido se recogió con ACN/agua. El precipitado se separó por filtración y se recogió de nuevo con ACN. Después de agitar durante 1 hora, la filtración produjo 42 mg de compuesto 277. MP >260°C.

Ejemplo 2.20

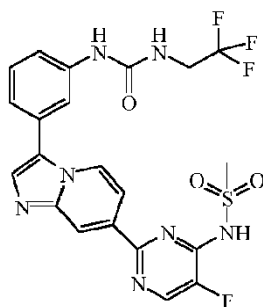
Preparación del compuesto 278



10 Se añadió NaBH₄ (24.98 mg, 0.66 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una suspensión del compuesto 292 (250 mg, 0.55 mmol) en MeOH (6 ml). La RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La RM se inactivó con agua y el precipitado se separó por filtración. El sólido se disolvió en DCM/MeOH y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante fase normal en Cartucho 15-40 μm 30 g, fase móvil (1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (100 mg) se cristalizó en ACN/MeOH. El precipitado se separó por filtración y se purificó adicionalmente
15 mediante fase reversa activada (X-Bridge-C18 5 μm 30x150 mm, fase móvil (Gradiente de 40% NH₄HCO₃ 0.5%, 60% MeOH a 0% NH₄HCO₃ 0.5%, 100% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 60 mg (24%) del compuesto 278. MP = 224°C (kofler)

Ejemplo 2.21

Preparación del compuesto 279



20 Bajo N₂, se añadió hidruro de sodio (67.4 mg, 1.68 mmol) en porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 102 (500 mg, 1.13 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.105 ml, 1.35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua

(dos veces) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 μm , 30 g, DCM/MeOH/ NH_4OH 85/15/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se purificó por fase normal en el cartucho 15-40 μm 30 g, fase móvil (80% DCM, 20% MeOH) para dar 54 mg (9%) del compuesto 279. MP > 350°C (DSC)

5 Parte analítica en relación a los compuestos 250 a 337.

Método LCMS

Procedimiento general 1

10 La medición de LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (cromatografía líquida de ultrarrendimiento) (Waters), que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, manteniendo la columna a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó a un detector de MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 Método 1

Además del procedimiento general 1: la UPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 de Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puente) (1.7 μm , 2.1 x 100 mm) con un caudal de 0.35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 90% A y 10% de B (mantener durante 0.5 minutos) a 8% A y 92% B en 3.5 minutos, mantener durante 2 minutos y volver a las condiciones iniciales en 0.5 minutos, mantener durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.2 segundos utilizando un retardo entre exploraciones de 0.1 segundos.

Procedimiento general 2

25 La medición por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en la LCT (espectrómetro de masas Time of Flight Zspray™ de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un Waters-Micromass MassLynx- Sistema de datos de Openlynx.

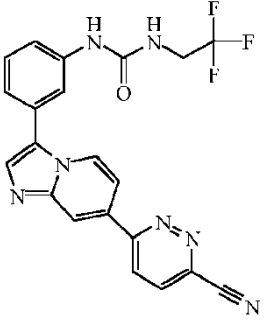
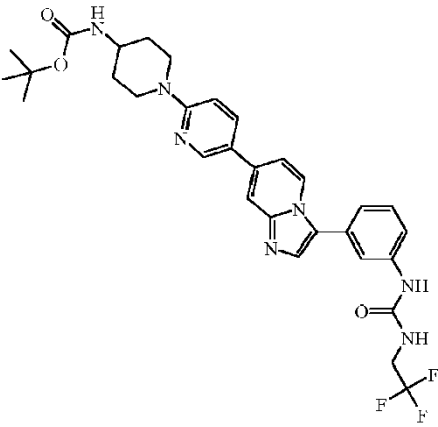
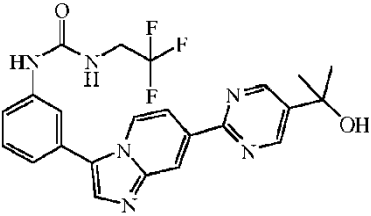
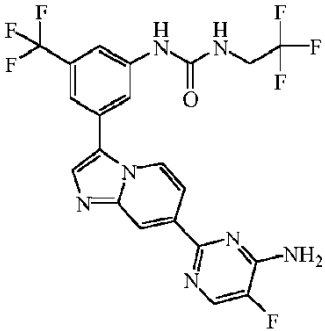
30 Método 2

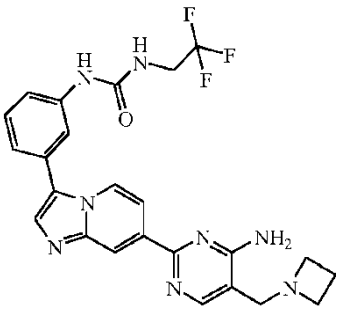
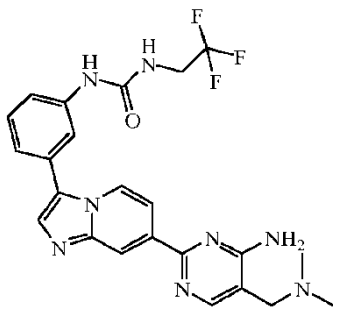
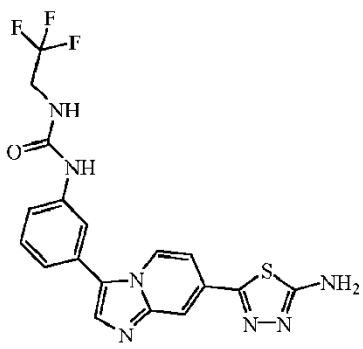
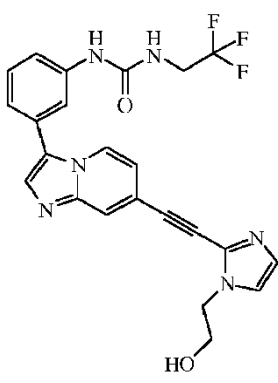
Además del procedimiento general 2: la HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna Waters Xterra-RP C18 (3.5 μm , 4.6 x 100 mm) con un caudal de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente de 80% A y 20% B (mantenida durante 0.5 minutos) a 90% B en 4.5 minutos, 90% B durante 4 minutos y reequilibrada con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 μl . El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron mediante escaneo de 100 a 1000 en 0.4 segundos utilizando un retardo entre exploraciones de 0.3 segundos.

40 La siguiente tabla enumera los compuestos preparados por, o de una manera similar a los ejemplos descritos anteriormente (Ejemplo: según el ejemplo; El punto de fusión (MP) se determinó mediante K = Koffler (°C) o DSC = calorimetría de barrido diferencial) (°C); datos LCMS: Rt = tiempo de retención en minutos, MH^+ es la masa protonada y el método refleja el método según el cual se generaron los datos LCMS).

45

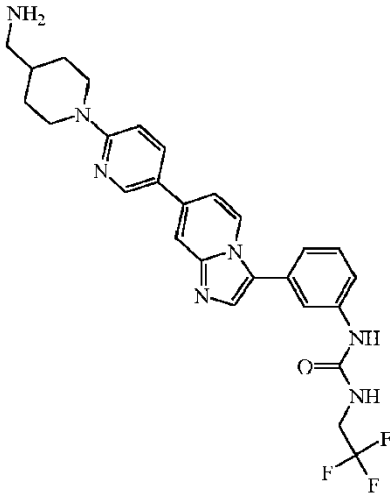
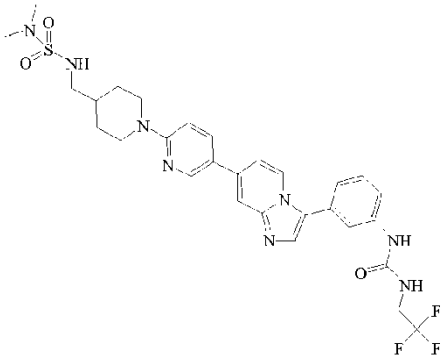
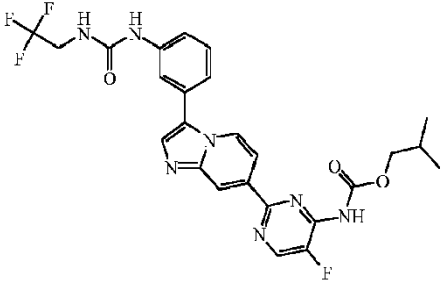
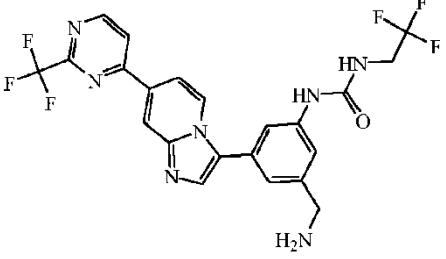
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
250 <u>Ej. de Ref.</u>	2.1a1		Rt: 3.09 MH ⁺ : 474 Método: 1	>280 (K)
251	2.1a2		Rt: 3.77 MH ⁺ : 499 Método: 1	263.18 (DSC)
252	2.1b		Rt: 3.11 MH ⁺ : 476 Método: 1	154.10 (DSC)
253	2.2a		Rt: 3.37 MH ⁺ : 438 Método: 1	210 (K)
165B	2.2b		Rt: 3.09 MH ⁺ : 453 Método: 1	161 (DSC)

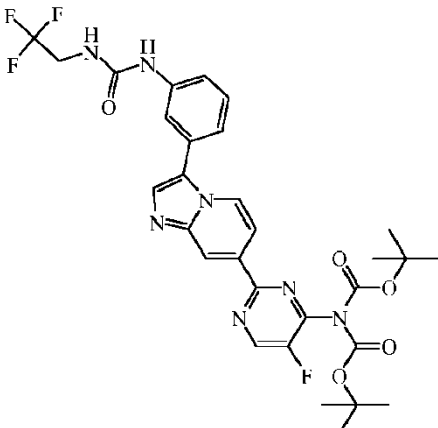
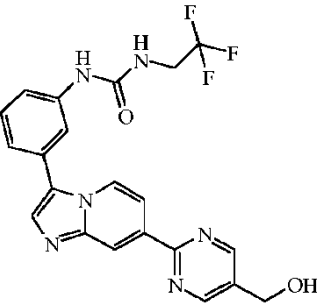
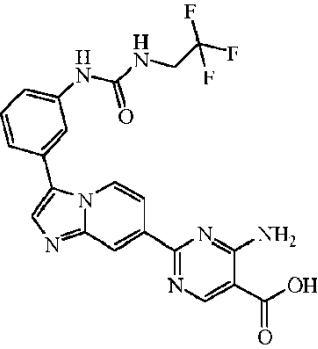
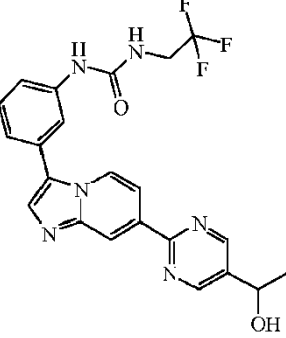
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
255	2.3a		Rt: 3.18 MH ⁺ : 438 Método: 1	267 (K) 260.3 (DSC)
256 Ej. de Ref.	2.3b		-	250-255 (K)
257	2.4		Rt:3.04 MH ⁺ : 471 Método: 1	146 (K)
258	2.5		Rt: 3.49 MH ⁺ : 514 Método: 1	185 (K)

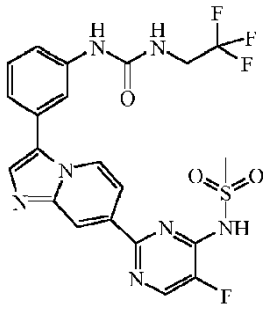
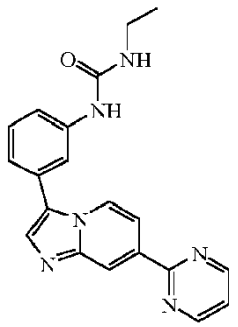
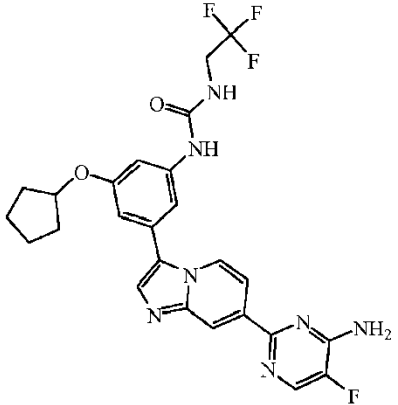
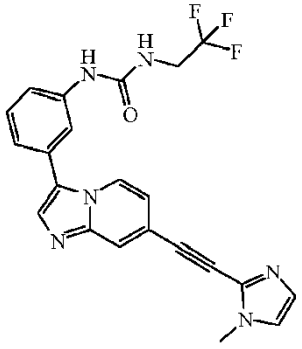
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
259	2.6		Rt: 2.86 MH ⁺ : 497 Método: 1	195 (K) 185.4 (DSC)
260	2.7		Rt: 3.15 MH ⁺ : 485 Método: 1	130 (K)
261 Ej. de Ref.	2.8		Rt: 2.71 MH ⁺ : 434 Método: 1	>260 (K)
262 Ej. de Ref.	2.9		Rt: 2.78 MH ⁺ : 469 Método: 1	228 (K)

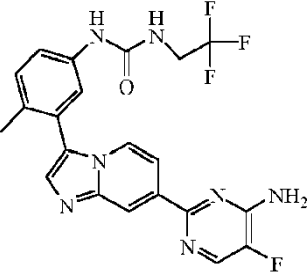
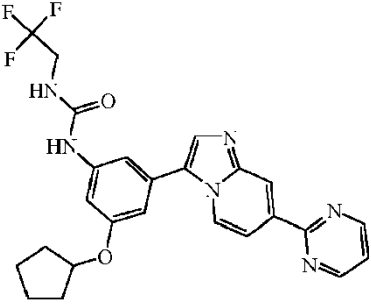
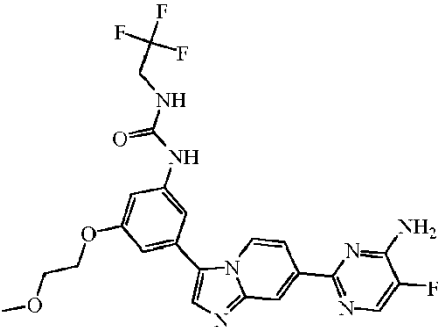
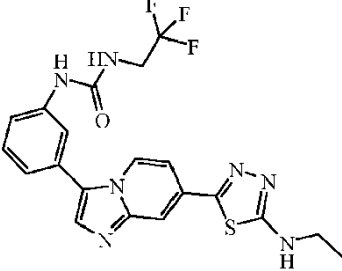
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
263 Ej. de Ref.	2.10		Rt: 4.85 MH ⁺ : 463 Método: 2	230 (K)
264 Ej. de Ref.	2.11a		Rt: 2.66 MH ⁺ : 385 Método: 1	163 (K)
265 Ej. de Ref.	2.11b		Rt: 2.55 MH ⁺ : 440 Método: 1	>250 (K)
266 Ej. de Ref.	2.11c		Rt: 3.34 MH ⁺ : 467 Método: 1	
157B Ej. de Ref.	157B		Rt: 2.58 MH ⁺ : 375 Método: 1	229 (DSC)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
158B Ej. de Ref.	158B		Rt: 2.52 MH ⁺ : 377 Método: 1	205 (K)
267 Ej. de Ref.	2.12c		Rt: 2.36 MH ⁺ : 357 Método: 1	162 (K)
268 Ej. de Ref.	2.13		Rt: 2.16 MH ⁺ : 337 Método: 1	259 (K)
269	2.14a		Rt: 2.65 MH ⁺ : 497 Método: 1	200 (K)
		.284 HCl .264 H ₂ O		
270	2.14b		Rt: 2.84 MH ⁺ : 541 Método: 1	204 (K) 179.8 (DSC)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
271 Ej. de Ref.	2.14c		Rt: 2.74 MH ⁺ : 524 Método: 1	80 (K)
272 Ej. de Ref.	2.14d		Rt: 3.45 MH ⁺ : 631 Método: 1	145 (K)
273	2.15		Rt: 3.71 MH ⁺ : 546 Método: 1	232 (K) 215.2 (DSC)
274	2.16		Rt: 2.91 MH ⁺ : 510 Método: 1	190.14 (DSC)

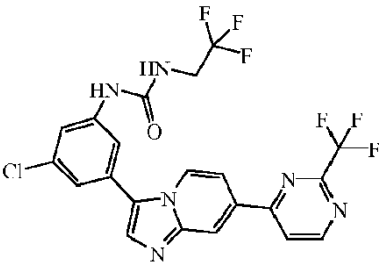
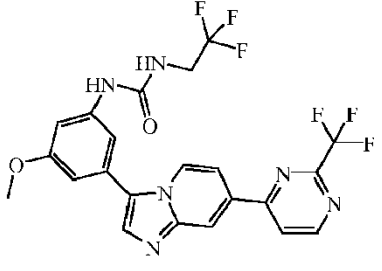
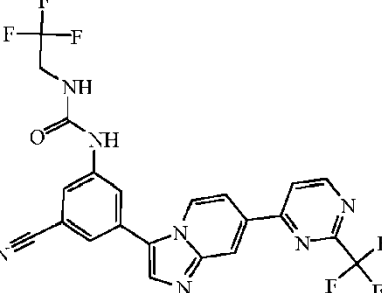
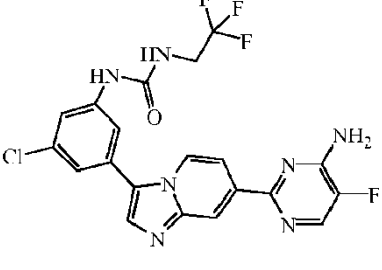
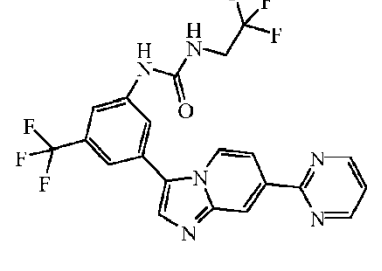
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
275	2.17		Rt: 3.09 MH ⁺ : 474 Método: 1	157.79 (DSC)
276	2.18		Rt: 2088 MH ⁺ : 443 Método: 1	222 (K)
277	2.19	 <p>. 1.16 HCl . 3.31 H₂O</p>	Rt: 2.35 MH ⁺ : 472 Método: 1	>260 (K)
278	2.20		Rt: 2.93 MH ⁺ : 457 Método: 1	224 (K)

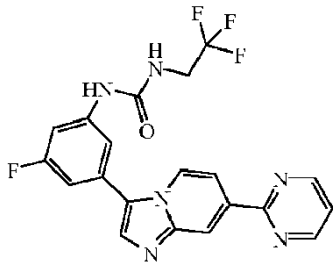
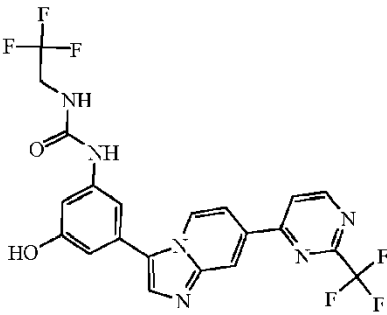
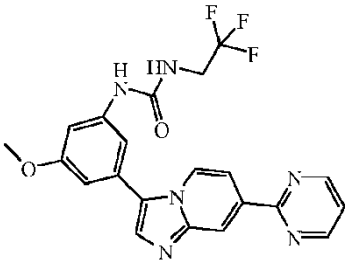
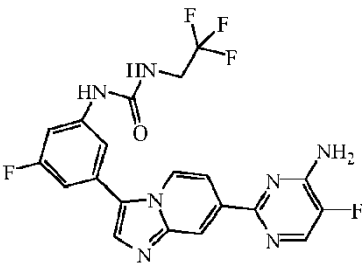
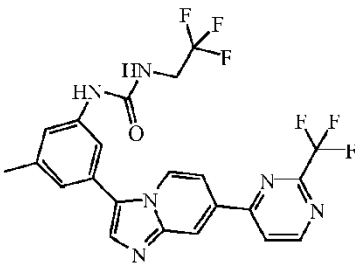
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
279	2.21		Rt: 2.49 MH ⁺ : 524 Método: 1	>350 (K)
280	2.1a		Rt: 2.73 MH ⁺ : 359 Método: 1	145 (K)
281	2.1a		Rt: 3.73 MH ⁺ : 530 Método: 1	190.6 (K)
282 <u>Ej. de Ref.</u>	2.1a		Rt: 3.05 MH ⁺ : 439 Método: 1	222 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
283	2.1a		Rt: 3.15 MH ⁺ : 460 Método: 1	>260 (K)
284	2.1a		Rt: 3.86 MH ⁺ : 497 Método: 1	215.47 (K)
285	2.1a		Rt: 3.08 MH ⁺ : 520 Método: 1	226.2 (K)
286 <u>Ej. de Ref.</u>	2.1a		Rt: 3.02 MH ⁺ : 462 Método: 1	>260 (K)

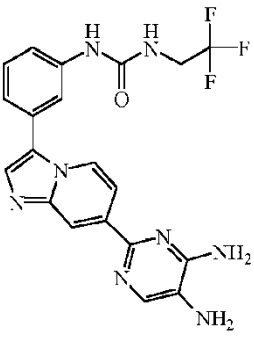
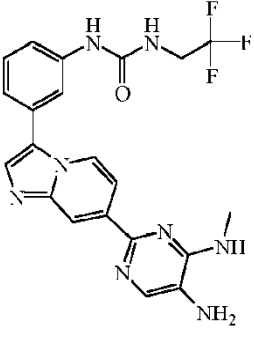
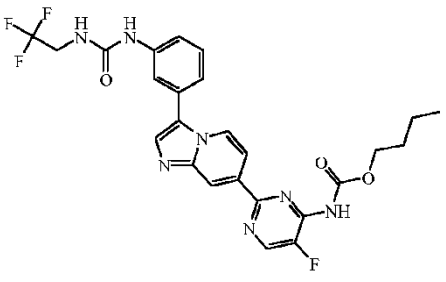
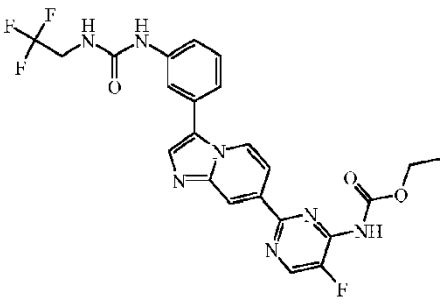
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
287	2.1a		Rt: 3.52 MH ⁺ : 500 Método: 1	>260 (K)
288 <u>Ej. de Ref.</u>	2.1a		Rt: 2.94 MH ⁺ : 492 Método: 1	>260 (K)
289 <u>Ej. de Ref.</u>	2.1a		Rt: 3.03 MH ⁺ : 471 Método: 1	>260 (K)
290	2.1a		Rt: 3.43 MH ⁺ : 471 Método: 1	>260 (K)
291	2.1a		Rt: 3.22 MH ⁺ : 460 Método: 1	188 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
292	2.1a		Rt: 3.23 MH ⁺ : 455 Método: 1	>260 (K)
293	2.1a		Rt: 3.61 MH ⁺ : 477 Método: 1	258 (K) 235.40 (DSC)
294	2.1a		Rt: 3.97 MH ⁺ : 559 Método: 1	210 (K)
295	2.1a		Rt: 3.23 MH ⁺ : 511 Método: 1	240 (K)
296	2.1a		Rt: 3.98 MH ⁺ : 549 Método: 1	219.27 (DSC)

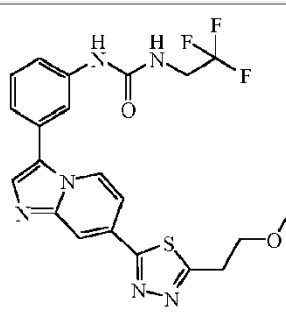
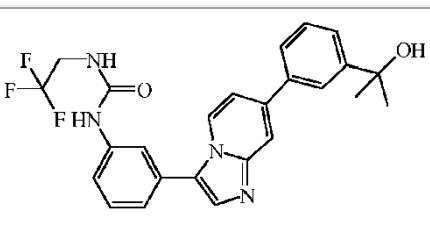
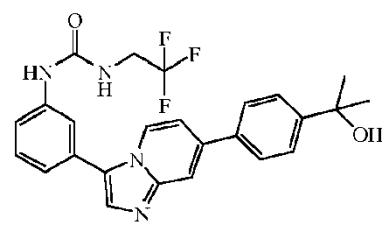
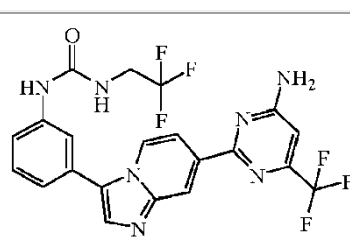
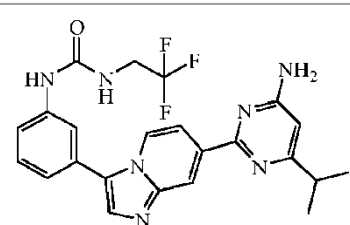
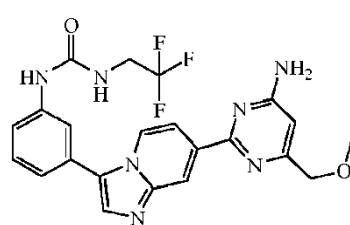
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
297	2.1a		Rt: 3.92 MH ⁺ : 515 Método: 1	252 (K)
298	2.1a		Rt: 4.21 MH ⁺ : 511 Método: 1	250 (K)
299	2.1a		Rt: 3.65 MH ⁺ : 506 Método: 1	>250 (K) 267.18 (DSC)
300	B1a		Rt: 3.41 MH ⁺ : 480 Método: 1	116 (K)
301	2.1a		Rt: 3.62 MH ⁺ : 481 Método: 1	212.60 (DSC)

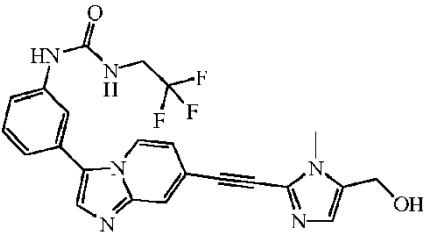
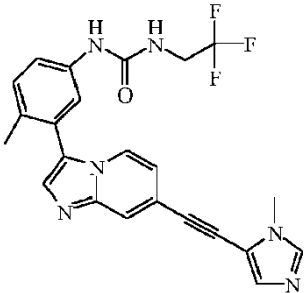
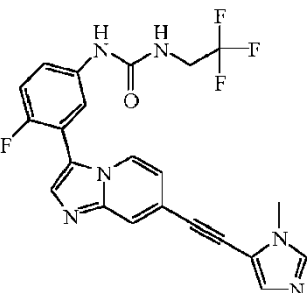
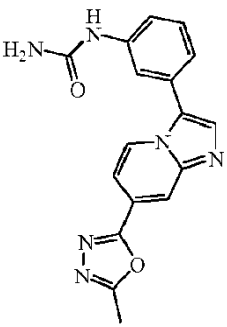
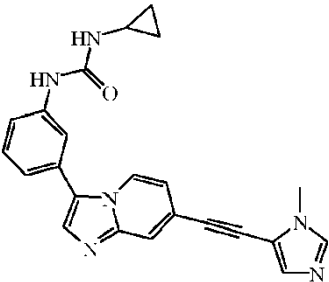
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
302	2.1a		Rt: 3.33 MH ⁺ : 431 Método: 1	238.63 (DSC)
303	2.1a		Rt: 3.31 MH ⁺ : 497 Método: 1	258.89 (DSC)
304	2.1a		Rt: 3.2 MH ⁺ : 443 Método: 1	224 (DSC)
305	2.1a		Rt: 3.25 MH ⁺ : 464 Método: 1	256.73 (DSC)
306	2.1a		Rt: 3.77 MH ⁺ : 495 Método: 1	254.03 (DSC)

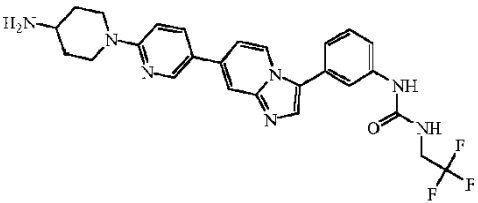
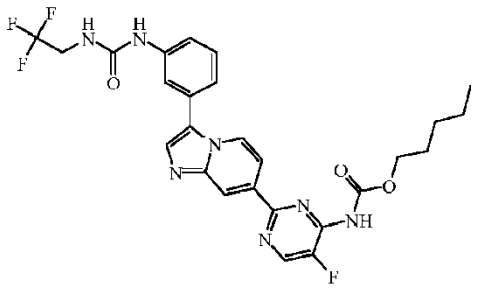
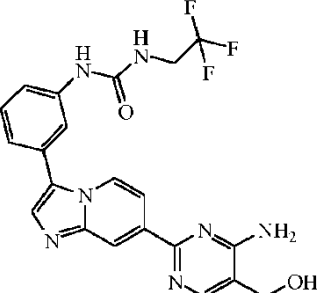
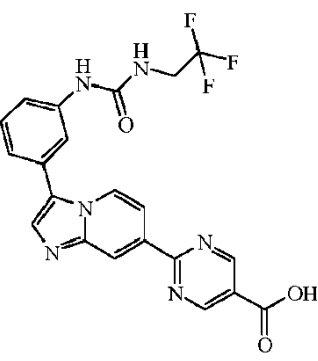
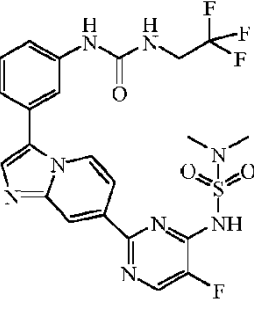
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
307	2.1a		Rt: 3.69 MH ⁺ : 539 Método: 1	>250 (K) 248.89 (DSC)
308	2.1a		Rt: 3.15 MH ⁺ : 470 Método: 1	219 (K)
309	2.1a		Rt: 3.51 MH ⁺ : 447 Método: 1	210 (DSC)
310	2.1a		- Rt: 3.53 MH ⁺ : 520 Método: 1	249.94 (DSC)
311	2.2a		Rt: 3.25 MH ⁺ : 464 Método: 1	235.4 (K)

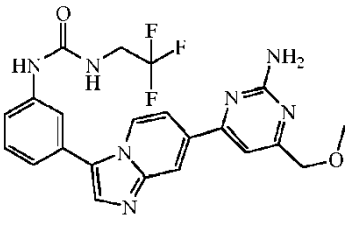
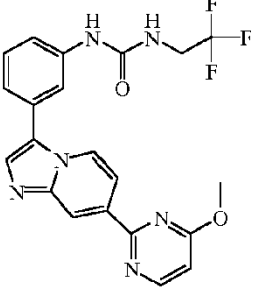
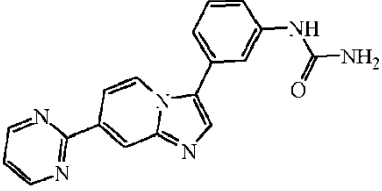
Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
312	2.2a		Rt: 2.68 MH ⁺ : 443 Método: 1	
313	2.2a		Rt: 2.9 MH ⁺ : 457 Método: 1	171.6 (DSC)
314	2.2a		Rt: 3.72 MH ⁺ : 546 Método: 1	192 (K)
315	2.2a		Rt: 3.33 MH ⁺ : 518 Método: 1	201 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
316	2.2a		Rt: 2.74 MH ⁺ : 488 Método: 1	-
317	2.2a		Rt: 3.13 MH ⁺ : 524 Método: 1	290 (DSC)
317	2.2a		-	-
318 <u>Ej. de Ref.</u>	2.3a		-	213 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
319 <u>Ej. de Ref.</u>	2.4		Rt: 3.01 MH ⁺ : 477 Método: 1	198 (K)
320 <u>Ej. de Ref.</u>	2.4		Rt: 3.37 MH ⁺ : 469 Método: 1	207 (K)
321 <u>Ej. de Ref.</u>	2.4		Rt: 3.34 MH ⁺ : 469 Método: 1	230 (K)
322	2.4		Rt: 3.51 MH ⁺ : 496 Método: 1	193 (K)
323	2.4		Rt: 3.52 Método: 1	162 (K)
324	2.4		Rt: 3.04 MH ⁺ : 472 Método: 1	>250 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
325 <u>Ej. de Ref.</u>	2.9		Rt: 2.79 MH ⁺ : 469 Método: 1	>260 (K)
326 <u>Ej. de Ref.</u>	2.11a		Rt: 3.02 MH ⁺ : 453 Método: 1	228-230 (K)
327 <u>Ej. de Ref.</u>	2.11a		Rt: 3.06 MH ⁺ : 457 Método: 1	214 (DSC)
328 <u>Ej. de Ref.</u>	2.12b		Rt: 2.16 MH ⁺ : 335 Método: 1	237 (DSC)
329 <u>Ej. de Ref.</u>	2.12c		Rt: 2.69 MH ⁺ : 397 Método: 1	222 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
330 Ej. de Ref.	2.14c		Rt: 2.71 MH ⁺ : 510 Método: 1	164 (K)
331	1.15		Rt: 3.91 MH ⁺ : 560 Método: 1	200 (K) 188.14 (DSC)
332	2.18		Rt: 2.71 MH ⁺ : 458 Método: 1	235 (K)
333	2.19		Rt: 2.35 MH ⁺ : 457 Método: 1	222 (K)
334	2.21		Rt: 2.63 MH ⁺ : 553 Método: 1	179 (K)

Comp. No.	Ej.	Estructura del Compuesto	Datos LCMS	MP °C
335	2.4		Rt: 2.94 MH ⁺ : 472 Método: 1	>250 (K)
336	2.2b			226-228 (K)
337 Ej. de Ref.	159B			

Ensayos biológicos

Ensayos de actividad inhibidora de quinasa in vitro FGFR3 y PDGFR

5 Las enzimas (de Upstate) se prepararon a una concentración final 2x en 1x regulador de ensayo de quinasa (Tabla 1). Las enzimas se incubaron luego con compuestos de prueba, sustrato de Flt3 biotinilado (biotina-DNEYFYV) (Cell Signaling Technology Inc.) y ATP. La reacción se dejó proceder durante 3 horas (FGFR3) o 2.5 horas (PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 900 rpm antes de detenerse con 20 µl de EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). Veinte µl de mezcla de detección 5x (50 mM HEPES pH 7.5, 0.1% BSA, 2 nM Eu-anti-PY (PY20) (PerkinElmer) 15 nM SA-XL665 (Cisbio) para FGFR3 y 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.5 M KF, 0.1% luego se añadió BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PT66) (PerkinElmer), 94 nM SA-XL665 (Cisbio) para PDGFR-beta) a cada pozo y la placa se selló y se incubó a temperatura ambiente durante una hora en una placa. agitador a 10 900 rpm. Luego se leyó la placa en un lector de placas Packard Fusion en modo TRF.

Tabla 1: Condiciones finales del ensayo para los ensayos FGFR3 y PDGFR

Enzima	1 x regulador de ensayo	Concentración de sustrato flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0.125 µM	8 µM
PDGFR-beta	B	0.15 µM	30 µM

Los reguladores del ensayo de quinasa fueron:
A: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.1%
B: MOPS 20 mM, pH 7.0, MnCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0.01%, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM

Los ejemplos 1-125 tienen valores de IC₅₀ inferiores a 10 µM contra FGFR3 o proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad de FGFR3 a una concentración de 10 µM. Ejemplos 1-116 y 118-125 tienen valores de IC₅₀ inferiores a 1 µM contra FGFR3 o proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad de FGFR3 a una concentración de 1 µM.

- 5 Los compuestos preferidos (por ejemplo, los Ejemplos 1-24, 26-76, 78-83, 85-114, 118 y 120-125) tienen valores de IC₅₀ de menos de 0.1 µM contra FGFR3 o proporcionan al menos un 50% de inhibición de la Actividad de FGFR3 a una concentración de 0.1 µM en el ensayo de FGFR3.

Los datos de FGFR3 para los compuestos ejemplificados de los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

Ensayo de actividad inhibitoria de quinasa in vitro VEGFR2

- 10 Reacciones de ensayo que contienen enzima VEGFR2 (adquirida en Upstate) y 250 µM de poli (Glu, Tyr) 4:1 sustrato (CisBio) en HEPES 50 mM, pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Triton X al 0.01%. 100, 5 µM de ATP (2,8 Ci/mmol) se establecieron en presencia de compuesto. Las reacciones se detuvieron después de 15 minutos añadiendo un exceso de ácido fosfórico. La mezcla de reacción se transfirió luego a una placa de filtro Millipore MAPH en donde el péptido se une y el ATP no utilizado se elimina por lavado. Después del lavado, se añadió centelleante y la actividad incorporada se midió por conteo de centelleo en un Packard Topcount.

- 15 Ensayos de actividad inhibidora de quinasa in vitro VEGFR2/VEGFR2 (de Upstate), preparado a una concentración final 2x, se incubó con compuestos de prueba, sustrato de Flt3 biotinilado (biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signaling Technology Inc.) y ATP en el regulador de ensayo apropiado (Tabla 1). La reacción se dejó proceder durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de placas a 700 rpm antes de detenerla con EDTA 35 mM, pH 8 (VEGFR2).
- 20 Luego se añadió a cada pozo una mezcla de detección 5x (HEPES 50 mM, pH 7.5, BSA al 0.1%, Eu-anti-pY (PY20) 11.34 nM, SA-XL665 187.5 nM) y la placa se selló y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. en un agitador de platos a 700 rpm. Luego se leyó la placa en un lector de placas Packard Fusion o en un BMG Pherastar, ambos en modo TRF.

Tabla 2: Condiciones finales del ensayo para el ensayo VEGFR2

Enzima	1 x regulador de ensayo	Concentración de sustrato fit3	ATP concentración
VEGFR2	B	0.5 µM	0.5 µM
Los reguladores del ensayo de quinasa fueron: B: HEPES 50 mM, pH 7.5, MnCl ₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.01%, ortovanadato de sodio 0.1 mM			

25

Los datos de VEGFR2 para los compuestos ejemplificados en el ensayo anterior se proporcionan en la Tabla A3.

Ensayos de actividad inhibidora de quinasa in vitro FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3

- 30 La actividad inhibitoria contra FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3 se puede determinar en Upstate Discovery Ltd. Las enzimas se prepararon a una concentración final de 10x en enzima MOPS, pH 7.0, 1 mM EDTA, 0.1% de B-mercaptoetanol, 0.01% de Brij-35, 5% de glicerol, 1 mg/ml de BSA). Las enzimas se incubaron luego en un regulador de ensayo con varios sustratos y ³³P-ATP (~500 cpm/pmol) como se describe en la tabla.

- 35 La reacción se inició mediante la adición de Mg/ATP. Se dejó que la reacción transcurriera durante 40 minutos a temperatura ambiente antes de detenerse con 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Diez µl de la mezcla de reacción se transfirieron a una matriz de filtro A o P30 y se lavaron tres veces en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar para el recuento de centelleo.

Se ensayaron los compuestos a las concentraciones de los reactivos de ensayo como se detalla a continuación por duplicado frente a todas las quinazas y se calculó el porcentaje de actividad en comparación con el control. Cuando la inhibición fue alta, se determinó una IC₅₀.

Enzima	Regulador de ensayo	Substrato	Concentración de ATP (µM)
FGFR1	A	250 µM KKKSPGEYVNIEFG	200µM

Enzima	Regulador de ensayo	Substrato	Concentración de ATP (μM)
FGFR2	B	0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1	90 μM
FGFR4	C	0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1	155 μM
VEGFR1	A	250 μM KKKSPGEYVNIEFG	200 μM
VEGFR3	A	500 μM GEEEEYFELVKKKK	200 μM

Regulador enzimático A: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, acetato de Mg 10 mM
Regulador enzimático B: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl₂ 2.5 mM, acetato de Mg 10 mM
Regulador enzimático C: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl₂ 10 mM, acetato de Mg 10 mM.

Método de ELISA pERK basado en células

Se sembraron células de mieloma múltiple LP-1 o JIM-1 en placas de 96 pozos a 1×10^6 células/ml en 200 μl por pozo en medio sin suero. Las células HUVEC se sembraron a 2.5×10^5 células/ml y se dejaron recuperar durante 24 h antes de transferirlas a medios sin suero. Las células se incubaron durante 16 horas a 37°C antes de la adición de un compuesto de prueba durante 30 minutos. Los compuestos de ensayo se administraron a una concentración final de DMSO al 0.1%. Después de esta incubación de 30 minutos, se añadió una mezcla de FGF-1/Heparina (FGF-1 a 100 ng/ml final y heparina a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) o VEGF¹⁶⁵ (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) a cada uno de los pozos durante otros 5 minutos. Se eliminaron los medios y se agregaron 50 μl de regulador de lisis ERK ELISA (R y D Systems DuoSet ELISA para pERK y Total ERK #DYC-1940E, DYC-1018E). Las placas y los estándares de ELISA se prepararon de acuerdo con los protocolos estándar de DuoSet y las cantidades relativas de pERK a ERK total en cada muestra calculadas de acuerdo con la curva estándar.

Los datos para los compuestos ejemplificados en el ensayo anterior se proporcionan en la Tabla A3.

En particular, los compuestos se probaron contra la línea celular LP-1 (DSMZ no.: ACC 41) derivada de mieloma múltiple humano. Se encontró que muchos compuestos (por ejemplo, los ejemplos 1-24, 26-38, 40-53, 56, 58-70, 72-76, 78-83, 85-87, 89-102, 114 y 116) tienen valores de IC₅₀ de menos de 20 μM en este ensayo y algunos compuestos (por ejemplo, Ejemplos 1-19, 21-24, 26-38, 40-53, 56, 58-64, 66-70, 72-76, 78-83, 85-87, 89-94, 96-102 y 114) tienen valores de IC₅₀ inferiores a 1 μM o proporcionan al menos un 50% de inhibición a una concentración de 1 μM .

Ensayos de selectividad basados en células HUVEC

Se sembraron células HUVEC en placas de 6 pozos a 1×10^6 células/pozo y se dejaron recuperar durante 24 h. Se transfirieron a medio sin suero durante 16 horas antes del tratamiento con compuesto de prueba durante 30 minutos en DMSO final al 0.1%. Después de la incubación del compuesto, se agregaron FGF-1 (100 ng/ml) y heparina (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) o VEGF¹⁶⁵ (100 ng/ml) durante 5 minutos. Se eliminaron los medios, se lavaron las células con PBS enfriado con hielo y se lisaron en 100 μl de regulador de lisis TG (Tris 20 mM, NaCl 130 mM, Triton-X-100 al 1%, glicerol al 10%, inhibidores de proteasa y fosfatasa, pH 7.5). Las muestras que contenían cantidades equivalentes de proteína se prepararon con regulador de muestra LDS y se procesaron en SDS PAGE seguido de transferencia de Western para una serie de dianas de las rutas VEGFR y FGFR posteriores, incluyendo fosfo-FGFR3, fosfo-VEGFR2 y fosfo-ERK1/2. La transferencia Western puede entonces analizarse mediante inspección visual o densitometría.

Modelos in vivo de hipertensión.

Existen varios modelos animales para medir los posibles efectos hipertensivos de los inhibidores de moléculas pequeñas. Se pueden clasificar en dos tipos principales; Mediciones indirectas y directas. El método indirecto más común es la técnica del manguito. Dichos métodos tienen la ventaja de ser no invasivos y, por lo tanto, pueden aplicarse a un grupo más grande de animales experimentales; sin embargo, el proceso solo permite el muestreo intermitente de la presión arterial y requiere que el animal sea restringido de alguna manera. La aplicación de moderación puede estresar al animal y significa que los cambios en la presión arterial atribuibles a un efecto de droga específico pueden ser difíciles de detectar.

Las metodologías directas incluyen aquellas que hacen uso de la tecnología de radiotelemedicina o mediante catéteres permanentes conectados a transductores montados externamente. Tales métodos requieren un alto nivel de experiencia técnica para la cirugía inicial involucrada en la implantación y los costes involucrados son altos. Sin

embargo, una ventaja clave es que permiten un control continuo de la presión arterial sin restricción durante el período de tiempo del experimento. Estos métodos se revisan en Kurz et al (2005), *Hypertension*. 45, 299-310.

Actividad de hERG

5 La actividad del compuesto de fórmula (I) contra el canal de iones hERG K⁺ se puede determinar utilizando el ensayo descrito en el artículo de MH Bridgland-Taylor et al., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 54 (2006), 189-199. Este ensayo de selección IonWorks™ HT hERG es realizado comercialmente por Upstate (Millipore) utilizando la línea celular PreciSION™ hERG-CHO.

Determinación de la potencia frente al citocromo P450

10 La potencia del compuesto de fórmula (I) contra las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 del citocromo P450 (CYP450) se puede determinar mediante el uso de los kits de cribado Pan Vera Vivid CYP450 disponibles de Invitrogen (Paisley, Reino Unido). Los CYP450 se suministran en forma de baculosomas que contienen la reductasa CYP450 y NADPH y los sustratos utilizados son los sustratos fluorescentes Vivid. Las mezclas de reacción finales son las siguientes:

1A2

15 Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo al 1%, sustrato 1A2 Blue Vivid 2 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 1A2 4 nM, glucosa-6-fosfato 2.66 mM, 0.32 U/ml glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2C9

50 mM de fosfato de potasio, pH 8, 1% de acetonitrilo, 2 µM de sustrato Green Vivid, 100 µM de NADP⁺, 8 nM CYP450 2C9, 2.66 mM de glucosa-6-fosfato, 0.32 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2C19

20 Fosfato de potasio 50 mM, pH 8, acetonitrilo al 1%, sustrato Blue Vivid 8 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 2C19 4 nM, glucosa-6-fosfato 2.66 mM, 0.32 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

3A4

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo al 1%, sustrato Blue Vivid 3A4 10 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 3A4 2,5 nM, glucosa-6-fosfato 2.66 mM, 0,32 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

25 2D6

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo al 1%, sustrato vívido azul 2D6 5 µM, NADP⁺ 100 mM, CYP450 2D6 16 nM, glucosa-6-fosfato 2.66 mM, 0,32 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

30 La fluorescencia se controla durante 20 minutos a intervalos de 30 segundos en un lector de placa de fluorescencia Molecular Devices Gemini. Las longitudes de onda de excitación y emisión son 390 nm y 460 nm para 1A2, 2C19 y 3A4, 390 nm y 485 nm para 2D6 y 485 nm y 530 nm para 2C9. Las tasas iniciales se determinan a partir de curvas de progreso.

El compuesto de prueba se compone en metanol o acetonitrilo y se prueba contra los CYP450 a una concentración de 10 µM.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) tienen un IC₅₀ mayor que 10 µM contra 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6.

35 Ensayos de proliferación de células Ba/F3-TEL-FGFR3 y Ba/F3 (WT) Células Ba/F3-TEL-FGFR3 transfectadas de manera estable se colocaron en placas negras de cultivo de tejidos de 96 pozos con fondos transparentes en medio RPMI que contenía FBS al 10% y 0.25 mg/ml de G418 a una densidad de 5 x 10³ células/pozo (200 µl por pozo). Las células Ba/F3 de tipo salvaje parentales (DSMZ no.: ACC 300) se colocaron en placas negras de cultivo de tejidos de 96 pozos con fondos transparentes en medio RPMI que contenía FBS al 10% y 2 ng/ml de IL-3 de ratón (I+D Systems) a una densidad de 2.5 x 10³ células/pozo (200 µl por pozo). Las placas se colocaron en una incubadora durante la noche antes de añadir los compuestos al día siguiente. Se hicieron diluciones de compuestos en DMSO a partir de 10 mM y se diluyeron en los pozos para dar una concentración final de DMSO de 0.1% en el ensayo. Los compuestos se dejaron en las células durante 72 horas antes de retirar las placas de la incubadora y se agregaron 20 µl de Alamar Blue™ (Biosource) a cada pozo. Las placas se colocaron en la incubadora durante 4-6 horas antes de leer las placas a 535 nm (excitación)/590 nm (emisión) en un lector de placas Fusion (Packard). Cuando la inhibición es alta, se puede determinar una IC₅₀.

Los datos para los compuestos ejemplificados en el ensayo anterior se proporcionan en la Tabla A3.

5 En particular, los compuestos se probaron frente a la línea celular Ba/F3-TEL-FGFR3. Muchos compuestos (por ejemplo, Ejemplos 1-4, 6-10, 12-19, 21-24, 26, 28-38, 40-47, 49-53, 56, 58-80, 84-87, 89-94, 96-104, 106-108, 110-111, 113-114, 118-120, 122 y 124-125) tuvieron valores de IC₅₀ de menos de 20 µM en este ensayo y algunos compuestos (por ejemplo, Ejemplos 1-4, 6-10, 12-19, 21-24, 26, 28-30, 32-34, 36-38, 40-42, 44-45, 47, 49-53, 56, 58-67, 69-76, 78-80, 85-87, 89-93, 96-104, 106-108, 110-111, 113-114, 118-120, 122 y 124) tienen valores de IC₅₀ de menos de 1 µM o proporcionan al menos 50% de inhibición a una concentración de 1 µM. Muchos compuestos son más activos contra la línea celular Ba/F3-TEL-FGFR3 que la línea celular parental Ba/F3, por ejemplo, más de 5 veces, en particular 10 veces más activos contra la línea celular Ba/F3-TEL-FGFR3 que la línea de células de tipo salvaje Ba/F3 parental.

10

Tabla A3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (µM)* o % I	VEGFR2 IC ₅₀ (µM)* o % I	BaF3 WT prolif (µM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (µM)	LP-1 pERK ELISA (µM)
114	0.0135	0.427	0.65	0.5	0.047
115	0.295	8.45			0% a 10 µM
1	0.000830	0.0451	0.92	0.087	0.0074
2	0.000850	0.0410	12% a 10 µM	0.23	62% a 0.003 µM
3	0.00120	0.0370	0.16	0.095	0.0088
4	0.000570	0.0106	51% a 10 µM	0.8	0.077
5	0.00115	0.0669	0% a 10 µM	0% a 10 µM	45% a 1 µM
6	0.000545	0.0134	0.87	0.062	0.0092
7	0.000550	0.0200	0.86	0.095	0.0063
8	0.00110	0.0249	0.45	0.24	0.012
116	0.225	1.34			1.9
9	0.00400	0.0812	6.40	0.797	0.14
10	50% a 0.001 µM	0.0390	2.3	0.3	0.047
11	0.0104	0.220			0.032
12	0.00110	0.0133	3.7	0.24	0.041
13B	0.00446	0.113	44% a 10 µM	0.48	0.031
14	0.0110	0.195	1.4	0.29	0.1
15	0.000640	0.0115	2.6	0.25	0.011
16	0.0242	0.950	0.83	0.23	0.11

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
17	0.00396	0.0650	0.056	0.047	0.044
18	0.0133	0.198	1.4	0.19	0.095
19	0.0247	0.349	0.55	0.57	0.13
20	0.00736	0.110			1.1
21	0.00629	0.0804	0% a 10 μM	38% a 10 μM	0.41
22	0.000704	0.00785	1.1	0.048	0.0044
23	58% a 0.001 μM	0.00945	0% a 10 μM	0.42	0.63
24	0.00800	0.0893	2.20% a 10 μM	0.63	0.57
25	0.545	5.09			
26	0.0169	0.480	0.77	0.31	0.27
27	0.0130	0.270			0.52
28	0.0218	0.139	35% a 10 μM	0.92	0.17
29	0.0167	0.269	3.1	0.77	0.12
30	0.00926	0.145	0.13	0.062	0.045
31	0.0800	2.60	0% a 10 μM	2.6	0.82
32	0.000613	0.0112	0.67	0.012	0.014
33	0.00350	0.0510	0.32	0.14	0.057
34	0.00305	0.0599	0% a 10 μM	0.12	0.013
35	0.0375	0.757	0% a 10 μM	1.4	0.33
36	0.000820	0.00906	0% a 10 μM	0.38	0.065
37	0.000807	0.0126	3.3% a 10 μM	0.73	0.29
38	0.000610	0.0130	0.44	0.022	0.0086
39	0.00130	0.0475			
40	0.000612	0.0106	4	0.24	0.046

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
41	0.00105	0.0160	2.8	0.072	0.025
42	0.0270	0.593	1.1	0.41	0.27
43	0.0103	0.285	0% a 10 μM	2.7	0.35
44	0.000582	0.0110	0.9	0.045	0.022
45	0.000603	0.0103	0% a 10 μM	0.58	0.35
46	0.0384	1.20	27% a 10 μM	1.2	0.18
47	0.000542	0.0155	0.68	0.021	0.0098
48	0.0220	>30.0	0% a 10 μM	0% a 10 μM	0.13
49	0.00225	0.0944	0.29	0.085	0.017
50	39% a 0.0003 μM		0.71	0.029	0.021
51	0.00174	0.0315	10% a 10 μM	0.04	0.015
52	0.00245	0.0370	51% a 10 μM	0.91	0.33
53	0.000675	0.00785	4.1	0.028	0.023
54	0.00125	0.0182			
55	38% a 0.0003 μM	0.0180			
56	0.00460	0.230	4.6	0.16	0.021
57	0.0341	0.351			40% a 3 μM
58	0.0150	0.420	0.7	0.25	0.077
59	0.0235	0.628	5.1	0.41	0.1
60	0.0145	0.350	0% a 10 μM	0.27	0.087
61	0.00412	0.0775	15% a 10 μM	0.053	0.064
62	0.00370	0.0339	1.1	0.089	0.11
63	50.5% a 0.0003 μM	0.00800	1.4	0.092	0.05

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
64	0.00495	0.125	2.5	0.13	0.049
65	0.00774	0.110	8.3% a 10 μM	0.83	1.3
66	43% a 0.0003 μM	0.0130	1.9	0.046	0.069
67	0.000569	0.0143	2.1	0.69	0.84
68	0.00280	0.0390	36% a 10 μM	1.5	0.53
69	0.00125	0.0508	4.6	0.26	0.096
70	0.000740	0.0208	2.7	0.15	0.027
71	0.00110	0.0550	1.5	0.16	
72	0.00145	0.0475	32% a 10 μM	0.76	0.3
73	60% a 0.001 μM	0.0270	3.7	0.13	0.12
74	51.5% a 0.0003 μM	0.0130	0.82	0.096	0.018
75	0.000535	0.00890	32% a 10 μM	0.03	0.63
117	1.15	1.50			
76	0.000730	0.0130	26% a 10 μM	0.49	0.51
77	0.100	2.70	53% a 10 μM	4.3	
78	0.00279	0.0589	0.15	0.11	0.017
79	0.00375	0.0734	0.4	0.16	0.035
80	0.000890	0.0177	0% a 10 μM	0.08	0.039
81	0.000447	0.0149	20% a 3 μM	0.14	0.028
82	0.000715	0.0125			0.0067
83	0.00154	0.0325			0.012
84	0.0789	1.64	1.4	1	
85	0.00489	0.118	0.17	0.16	0.065

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
86	0.00628	0.150	1.9	0.32	0.04
87	0.0130	0.230	0.41	0.26	0.072
88	0.00787	0.130	0% a 10 μM	0.4% a 10 μM	16% a 10 μM
89	0.00830	0.190	0.097	0.085	0.073
90	0.0124	0.235	0.76	0.44	0.092
91	0.000840	0.0269	0.1	0.072	0.0079
92	0.000940	0.0290	0.53	0.26	0.11
93	0.00904	0.240	0.043	0.033	0.065
94	0.00475	0.0834	5.8	3.1	0.95
95	0.000530	0.0120	0% a 10 μM	21% a 10 μM	3.4
96	0.00175	0.0504)	1.7	0.19	0.0063
97	0.00130	0.0869	0.44	0.11	0.0081
98	0.00255	0.0583	0.7	0.22	0.02
99	0.00419	0.180	0.32	0.24	0.063
100	0.0140	0.329	0.97	0.47	0.09
101	0.00280	0.0790	0.16	0.064	0.055
102	0.00482	0.268	2.3	0.0283	0.0939
103	0.00370	0.130	0.078	0.057	
104	0.0228	0.270	0.4	0.21	
118	0.0135	0.330	0.88	0.19	
105	0.00620	0.180	16% a 10 μM	2.7% a 10 μM	
106	0.00139	0.0214	0.41	0.033	
107	0.00268	0.0324	0.89	0.1	
108	0.00130	0.0490	46% a 10 μM	0.095	1.2

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
109	0.0185	0.398	32	0.67	
110	0.00635	0.313	43% a 10 μM	0.25	0.0917
111	0.000890	0.0315	0.180	0.027	0.016
112	49% a 0.3 μM				
113	0.000610	0.00779	1.4	0.01	0.016
119	0.0927	1.38	23% a 3 μM	0.55	
120	0.0130	0.383	1.1	0.3	
121	0.0862	0.847			
122	0.000704	0.0185	2.4	0.041	
123	0.00120	0.0134	8.90	1.61	
124	0.000789	0.0191	0.27	0.047	0.024
125	0.0657	1.01	2.1	1.3	
146	0.0917	51% a 1 μM	1.2% a 10 μM	0% a 10 μM	
142	0.0171	0.455	1.1	0.25	
126	0.00268	0.0384	3.7% a 10 μM	1	0.98
152	0.000930	0.0153	10% a 10 μM	0.54	3.3
130	0.00230	0.0394	26% a 10 μM	1.5	
150	0.0440	0.581	1.7	0.77	
136	0.0600	0.465	0.44	0.47	
135	0.00355	0.189	0.51	0.21	
139	0.0349	0.980	3.6	1.9	
145	0.000560	0.0135	0.82	0.077	
144	0.00240	0.0353	3.6	0.19	0.13
131	0.00166	0.0247	2.9% a 10 μM	0.78	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
160	0.0503	49.5% a 1 μM			
132	0.000710	0.0159	22.9% a 10 μM	0.0936	0.172
140	0.0345	0.455	7.1% a 10 μM	0% a 10 μM	
133	0.000484	0.00973	34% a 3 μM; 31% a 10 μM	0.099	0.0714
149	0.00288	0.157			
141	0.0179	0.448	0.042	0.043	0.11
161	0.00248	0.0973	0.15	0.077	0.01
162	0.0228	59% a 1 μM	37% a 3 μM	0.403	0.091
264	0.0288	0.319	25% a 10 μM	0.63	0.31
336	0.00944	0.453	0.46	0.13	0.074
280	0.0973	1.38	74% a 3 μM	0.62	0.35
163	0.0294	0.680	38% a 3 μM; 11% a 10 μM	1.45	0.22
164	0.0190	0.588	4.2	0.95	0.26
329	0.0480	0.298	31% a 10 μM	11% a 10 μM	0.23
165A/B	0.00305	56.5% a 0.3 μM	8% at 10 μM	0.17	0.042
166	0.0349	0.574	0% a 10 μM	3.7	0.29
167	0.00576	0.235	0% a 10 μM	56% a 3 μM	60% a 10 μM
137	0.00420	0.114	23% a 10 μM	0.12	0.034
168	0.00697	0.332	0% a 10 μM	0.39	0.43
328	0.0265	0.686	34% a 3 μM	3	
159	0.210	2.18			
337	0.0353	0.706	23% a 10 μM	1	1.5
268	0.00489	0.0740	23.5% a 3 μM	0.278	1.83

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
319	0.000643	0.0239	0.15	0.019	0.012
265	4.10	>30.0			
327	0.00820	0.199	30% a 10 μM	0.25	0.31
169	0.0151	0.520			
170	0.0598	1.11	14% a 3 μM	0.82	
148	0.00345	0.131			
171	0.00920	0.340	16% a 1.0 μM	0.26	
172	0.00375	0.0630	3.4	0.068	
173	0.00393	0.354	29.5% a 3 μM; 22% a 10 μM	0.249	0.052
250	0.00460	38.7% a 0.3 μM	1.73	0.27	0.075
174	0.0133	0.449	1.5	0.79	0.49
138	0.00786	0.260	36% a 3 μM	0.17	0.038
175	0.00583	0.419	10	0.45	0.077
176	0.0230	0.391	59% a 10 μM	0.6	0.33
154	0.00228	0.0431	5.6	0.38	0.086
177	0.0440	>1.00	16% a 10 μM	46% a 10 μM	47% a 10 μM
267	0.00965	0.0954	55% a 10 μM	0.35	
158	0.0430	0.173	2.9	0.31	
178	0.00391	0.480	4.52	0.036	0.018
179	0.0920	>10.0	22% a 1 μM	15% a 1 μM	
180	0.0260	1.20	42% a 10 μM	0.67	
181	0.0115	0.351	0.49	0.14	0.046
182	0.0555	0.647	10	0.46	2.5

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
183	0.00420	0.150	0.29	0.075	0.028
184	0.00950	0.240	22% a 10 μM	44% a 10 μM	
263	0.00100	0.0190	21% a 1 μM	0.074	
311	0.0340	20% a 0.978 μM	2% a 3 μM; 32% a 10 μM	1.2	
157	0.230	0.700	38% a 10 μM	1.6	
185	0.00756	0.171	0% a 3 μM	0.55	0.14
269	0.0120	0.260	0% a 3 μM	2.6	
326	0.0420	45% a 0.978 μM	18% a 10 μM	2.1	
281	42% a 0.1 μM	>100 >10.0	1.4		
186	0.00218	0.0954	0.32	0.073	0.019
187	0.00670	0.200	1.8	0.16	
188	0.00590	0.180	0.43	0.16	0.09
189	0.0110	0.260	3.4	0.63	
190	0.0820	3.80	35% a 3 μM	0% a 3 μM	
282	0.00480	0.133	2.8	0.15	
266	0.00866	0.403	1.4	0.3	
191	0.520	>30.0	18% a 1 μM	4.3	
192	0.380 >0.300	>3.00	49% a 3 μM	2.4	
320	0.00180	0.0450	0.71	0.086	
193	0.0161	36% a 0.89 μM; 48% a 3.11 μM	1.5	0.68	
194	0.00650	0.640	26% a 3 μM	1.4	
195	66% a 0.00097 μM	0.0370	5	0.076	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
282	0.00720	0.120	23% a 10 μM	0.24	
283	>1.00	>10.0			
155	0.00460	0.0550	28% a 3 μM	0.41	
197	0.0240	0.240	2.6	44% a 1 μM	
198		0.270	39% a 3 μM	0.27	
199	0.00928	0.170	62% a 10 μM	0.23	
200	0.0180	0.570			
201	0.0240	0.820			
325	0.00370	0.130			
262	0.00440	0.150	20% a 10 μM	50% a 3 μM	
284	0.200	62% a 10 μM	14% a 3 μM 3.40	2.9	
			12% a 1 μM		
285	0.150	51% a 3 μM	10% a 10 μM	2.6	
318	0.00420	0.170	0.42	0.084	
202	46% a 0.001 μM	0.0250	21% a 1 μM	0.26	
203	0.0240	0.520	30% a 10 μM	0.89	
253	0.0120	0.830	1.8	0.41	
204	0.000990	0.0270	0.82	0.025	
205	0.00130	0.0590	9.8	0.087	
206	0.00770	0.170	2.9	0.25	
313	0.0240	0.820	18% a 10 μM	36% a 10 μM	
312	0.00520	0.340	3% a 10 μM	1.3	
255	0.00165	0.0500	0% a 10 μM	0.062	
207	0.00110	0.0320	14% a 10 μM	0.25	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
208	0.00150	0.0420	21% a 10 μM	0.11	
209	0.0110	0.300	0% a 10 μM	15% a 10 μM	
210	0.00350	42% a 0.1 μM	13% a 3 μM	77% a 3 μM	
212	0.0130	>0.300	10% a 3 μM	25% a 3 μM	
213	0.000460	0.0120	22% a 10 μM	0.16	
214	0.0170	0.280	2.6	0.46	
215	39% a 0.1 μM	>10.0	10	8.8	
314	0.0300	62% a 3 μM	21% a 10 μM	0.42	
315	0.0170	0.640	35% a 10 μM	0.42	
216	0.00320	0.0280	28% a 10 μM	0.1	
217	0.0180	1.00	37% a 3 μM	0.39	
218	0.00100	0.0220	30% a 10 μM	0.38	
219	0.00210	0.110	3.5	0.095	
271	59% a 0.001 μM	0.0100	0.12	0.063	
273	0.0260	40% a 1 μM	43% a 10 μM	0.69	
331	42% a 0.03 μM	43% a 3 μM	60% a 10 μM	1.6	
220	0.00300	0.150	1.5	0.2	
270	0.00910	0.670	16% a 3 μM	0.92	
261	0.000540	0.0140	0% a 10 μM	0.16	
221	0.0130	0.310	21% a 3 μM	0.33	
222	0.0190	0.560	2.3	0.81	
223	0.0110	39% a 0.3 μM	45% a 3 μM	0.35	
224	61% a 0.001 μM	0.0150	16% a 3 μM	0.033	
225	0.00120	0.0140	0% a 10 μM	0.27	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
226	0.00280	0.0830	40% a 10 μM	0.2	
316	0.00420	0.330	0% a 10 μM	1.7	
286	57% a 0.0003 μM	0.00850	0% a 10 μM	55% a 3 μM	
321	36% a 0.0003 μM	0.0170	0.46	0.021	
287	0.00460	0.610	0.99	0.18	
227	0.00340	0.240	3.6	0.085	
228	0.0170	0.110	5.1	0.27	
229	67% a 0.03 μM	59% a 0.3 μM	5.5	0.32	
230	49% a 0.003 μM	0.140	0.16	0.09	
288	54% a 0.0003 μM	0.00930	7.80% a 10 μM	0.035	
322	0.0190	0.930	1.2	0.29	
277	0.00260	0.340	0% a 10 μM	0% a 10 μM	
231	0.0440	0.790	23% a 10 μM	0.61	
232	45% a 0.001 μM	0.0630	0.6	0.045	
272	51% a 0.00097 μM	0.0350	0.2	0.051	
330	66% a 0.00097 μM	0.00500	0.56	0.027	
332	0.00540	0.400	0% a 10 μM	1.6	
233	0.0750	62% a 3.1 μM	0.0149	0.0108	
234	0.00250	0.0930	6.4	0.11	
235	0.000880	0.140	1.2	0.071	
236	46% a 0.31 μM	6.40			
237	0.0110	0.160	0.12	0.079	
238	0.0130	40% a 0.31 μM	41% a 10 μM	0.2	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
279	0.0140	2.10	7% a 10 μM	15% a 10 μM	
291	0.0160	57% a 0.98 μM	24% a 1 μM	0.24	
289	0.000990	48% a 0.03 μM	30% a 1 μM	1.2	
250	0.000500	0.0140	25% a 3 μM	0.028	
290	0.00850	0.260	16% a 1 μM	0.61	
239	0.0230	49% a 1 μM	26% a 3 μM	0.57	
240	0.0480	0.340	17% a 10 μM	0.56	
241	0.00610	0.220	4.20% a 10 μM	0.15	
242	0.000830	0.0140	1.7	0.0097	
243	0.410	5.64			
244	0.0166	0.683	17% a 3 μM	0.95	
245	0.00740	43% a 0.3 μM	2.2	0.3	
246	0.00430	45% a 0.3 μM	1	0.084	
335	0.0830	5.50	20% a 10 μM	24% a 10 μM	
323	0.0110	0.590	0% a μM	29% a 1 μM	
260	0.00200	0.140	0% a 1 μM	0.049	
333	0.00810	0.360	0% a μM	0% a 1 μM	
247	0.000960	0.0120	36% a 1 μM	0.015	
252	0.0360	>1.00	0% a μM	54% a 1 μM	
275					
276	0.00940	0.240	0% a 1 μM	74% a 1 μM	
278	0.00380	0.130	0% a μM	0.18	
258	0.0583	37% a 1 μM	36% a 3 μM	0.95	
335	0.000990	0.0620	0.74	0.039	

ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % l	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % l	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
257	0.00280	0.100	3.9	0.11	
292	0.00520	0.150	38% a 10 μM	0.13	
293	0.00370	0.180	36% a 3 μM	0.13	
259	0.00224	0.140	2.6	0.034	
296	0.270	1.30			
295	0.0780	0.440	30% a 10 μM	36% a 3 μM	
298	0.0930	0.956	3	0.86	
297	0.0210	0.270	5.5	0.19	
299	0.0170	0.0920	17% a 1 μM	0.15	
324	0.00560	0.340	9.40% a 10 μM	0.099	
300	0.00550	0.280	0% a 10 μM	0.13	
301	0.110	1.30	2.81	1.24	
251	0.00510	0.140	0% a 10 μM	0.089	
302	0.00440	0.150	0% a 10 μM	0.095	
303	0.0550	0.600	0% a 10 μM	0% a 10 μM	
294	0.0390	0.500	22% a 3 μM	0.9	
304	55% a 0.1 μM	59% a 3 μM			
305	0.00130	0.170	6% a 10 μM	0.14	
307	39% a 0.03 μM	58% a 1 μM	0% a 10 μM	25% a 10 μM	
306	0.0390	60% a 1 μM	0% a 10 μM	0.37	
317	53 % a 3 μM	56% a 10 μM			
308	0.00220	0.120	0% a 10 μM	0.14	
309	0.00820	0.210	2.3	0.32	
310	36% a 0.3 μM	>3.00			

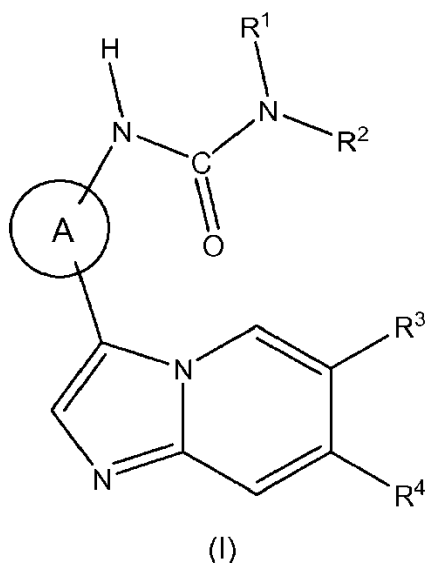
ES 2 735 979 T3

Ej.	FGFR3 IC ₅₀ (μM)* o % I	VEGFR2 IC ₅₀ (μM)* o % I	BaF3 WT prolif (μM)	BaF3-TEL-FGFR3 prolif (μM)	LP-1 pERK ELISA (μM)
274	0.150	55% a 1 μM			
249	57.3% a 1 μM	>30.0			

*en donde los compuestos se han probado varias veces, los valores citados en la tabla representan la media geométrica de los valores obtenidos

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

- 5 R¹ representa hidrógeno y R² representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
 A es un grupo A^d que representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;
 R³ representa hidrógeno;
 R⁴ es un grupo R^{4c} que se selecciona de cualquiera de (a)-(f) que representa:
- (a) piridazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^e, o 2, 3 o 4 grupos R^b;
- 10 (b) pirazinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b;
- (c) triazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^b;
- (d) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^b;
- (e) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^g o 2, 3 o 4 grupos R^b;
- (f) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^p o 2, 3 o 4 grupos R^b;
- 15 R^w, R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, R^w, R^x, R^y y R^z pueden formar un anillo;
- 20 R^a representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_n-NR^xR^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;
- 25 R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a;
- Y representa un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -(CR^xR^y)_s-CO-, -COO-, -(CH₂)_n-(CR^xR^y)_s-, -NR^x-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCSNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, -S-, -SO- o -(CH₂)_s-SO₂-;
- 30 R^e representa halógeno, alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^x, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^x)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CR^xR^y)_s-CONR^wR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y,

$-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{SO}_2\text{-R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NH-SO}_2\text{-NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-(CH}_2)_t\text{-OR}^z$ o grupos $(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a ;

5 R^9 representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-\text{OR}^x$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-CN}$, $-\text{S-R}^x$, $-\text{SO-R}^x$, $-\text{SO}_2\text{-R}^x$, $-\text{COR}^x$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-CONR}^w\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NH}$ alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_s\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NH-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-(CH}_2)_t\text{-OR}^z$ o $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, o un grupo -Y-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a ;

10 R^p representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-\text{OR}^x$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-CN}$, $-\text{S-R}^x$, $-\text{SO-R}^x$, $-\text{SO}_2\text{-R}^x$, $-\text{COR}^x$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-CONR}^w\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{SO}_2\text{-R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NH-SO}_2\text{-NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-(CH}_2)_t\text{-OR}^z$ o $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$; un -Y- (grupo heterociclilo de 4 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 4 miembros está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a ; o un -Y- (grupo heterociclilo de 5-10 miembros) en donde dicho grupo heterociclilo de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^a ;

n representa un número entero de 1-4;

s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal o solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde A^d representa fenilo no sustituido.

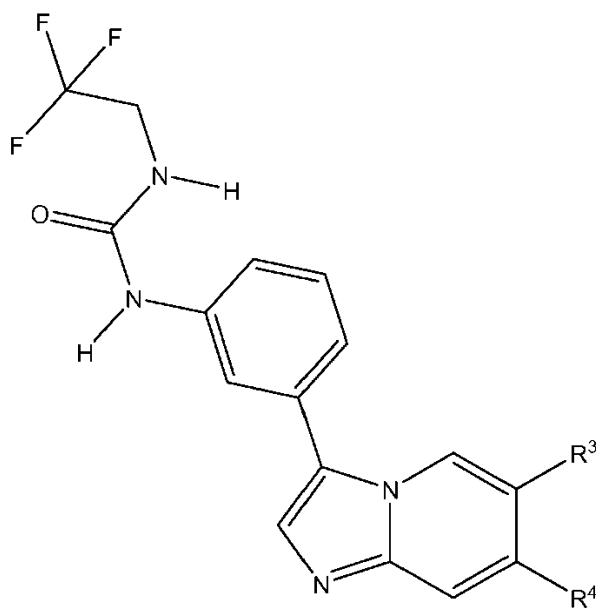
3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2 en donde R^2 representa haloalquilo C_{1-6} .

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2 en donde R^2 representa etilo o $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en donde R^2 representa $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$.

25 6. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^4 es un grupo R^{4c} y R^{4c} se selecciona de (d) y (e).

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en la que R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, que se selecciona de uno cualquiera de los siguientes compuestos:

Número de ejemplo Nombre del compuesto

102 1-{3-[7-(4-Amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea bis-hidrocloruro,

5 114 1-{3-[7-(Pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea hidrocloruro,

114B 1-{3-[7-(Pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea dimesilato,

138A 1-{3-[7-(5-Metoxi-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea.

9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-3-{3-[7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil}-urea hidrocloruro.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer mediado por una quinasa FGFR.

15 13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

14. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer mediado por una quinasa FGFR.

20 15. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.