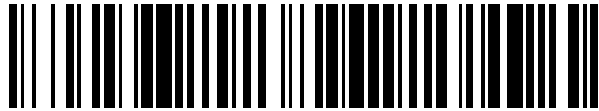


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 448**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011 E 11711068 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2552918**

54 Título: **Derivados de N-(imidazopirimidin-7-il)heteroarilamida y su empleo como inhibidores de PDE10A**

30 Prioridad:

26.03.2010 EP 10158011

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

22.07.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALVAREZ SÁNCHEZ, RUBÉN;
BLEICHER, KONRAD;
FLOHR, ALEXANDER;
GOBBI, LUCA;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN;
KOERNER, MATTHIAS;
KUHN, BERND;
PETERS, JENS-UWE y
RUDOLPH, MARKUS**

74 Agente/Representante:

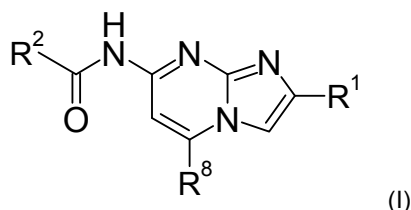
ISERN JARA, Jorge

ES 2 478 448 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 N-(imidazopirimidin-7-il)heteroarilamida y su empleo como inhibidores de PDE10A
La invención se refiere a nuevos derivados de imidazopirimidina de la fórmula (I)



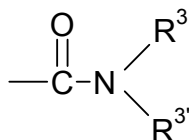
5

en la que

R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, -OC(O)-alquilo inferior, -OCH₂C(O)-alcoxi inferior y fenilo;

10

R² es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones que tiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos con independencia entre N y O, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:



15

halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo

inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-C(O)-, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)-, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y amino opcionalmente sustituido por heteroarilo, en el que los dos sustituyentes de R², junto con dicho heteroarilo al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones;

20

R³ y R^{3'} son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo, cianocicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por haloalcoxi inferior, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior y cicloalquilo y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o

25

R³ y R^{3'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol o 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior o heteroarilo;

30

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

30

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

35

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual lleva asociados efectos adversos, por ejemplo el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales o efectos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, debidos a su farmacología inespecífica.

40

45

En consecuencia: sigue habiendo demanda de desarrollo de nuevos antipsicóticos, que mejoren la eficacia y el perfil de seguridad. A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los

50

síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999).

5 El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) de nucleótidos cíclicos son segundos mensajeros omnipresentes que median en la respuesta biológica de un gran número de señales extracelulares, incluidos los neurotransmisores, la luz y las hormonas. El cAMP y el cGMP regulan un gran número de procesos intracelulares, en especial en las neuronas del sistema nervioso central, activando las quinasas dependientes del cAMP y del cGMP, que a continuación fosforilan las proteínas que intervienen en la regulación de la transmisión sináptica, la diferenciación y la supervivencia neuronales.

10 Un mecanismo crucial para controlar los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares y, por consiguiente, la señalización de nucleótidos cíclicos se basa en la hidrólisis del enlace del 3',5'-fosfodiéster por acción de las fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son un grupo de enzimas de expresión amplia, codificadas por 21 genes diferentes en los humanos, cada gen codifica a diversas variantes de empalme (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 75, 725-748, 1995; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 63, 1-38, 1999; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 12, 174-179, 2000; Manallack, D.T. y col., *J. Med. Chem.* 48 (10), 3449-3462, 2005).

15 Los grupos de las PDE difieren en su especificidad de sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además están localizadas de modo diferencial en el organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias conducen a una implicación diferenciada de los grupos de las PDE en las diversas funciones fisiológicas.

20 La PDE10A es una PDE de sustrato dual PDE codificada por un solo gen, tal como se publicó en 1999 por tres grupos separados de investigadores (Fujishige K. y col., *Eur. J. Biochem.* 266(3), 1118-1127, 1999; Soderling S.H. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96(12), 7071-7076, 1999; Loughney K. y col., *Gene* 234(1), 109-117, 1999). La PDE10A es única entre otros miembros de un grupo multigénico en lo que respecta a la secuencia de aminoácidos (779 aa), modelo de expresión específico de tejidos, afinidad por el cAMP y el cGMP y el efecto en la actividad de la PDE causado por inhibidores generales y específicos.

25 La PDE10A tiene una de las distribuciones más restringidas de todo el grupo de las PDE, expresándose de modo primario en el cerebro, en especial en el núcleo accumbens y en el putamen caudado. Además, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y el córtex frontal presentan niveles moderados de expresión de la PDE10A. Se ha sugerido que todas estas zonas del cerebro intervienen en la patofisiología de la esquizofrenia y de la psicosis, lo cual sugiere a su vez el rol central de la PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central se observa también la expresión de transcritos de la PDE10A en los tejidos periféricos, por ejemplo en la glándula tiroidea, la glándula pituitaria, las células pancreáticas que segregan insulina y en los testículos (Fujishige, K. y col., *J. Biol. Chem.* 274, 18438-18445, 1999; Sweet, L., *WO* 2005/012485, 2005). Por otro lado, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado solamente en los ganglios entéricos, en los testículos y en espermatozoides epididímicos (Coskran, T.M. y col., *J. Histochem. Cytochem.* 54 (11), 1205-1213, 2006).

30 En el estriado, tanto el mRNA como la proteína se expresan solamente en medio que contiene el GABA (ácido γ -aminobutírico) de las neuronas de proyección espinal, convirtiéndolo en una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. y col., *Eur. J. Biochem.* 266, 1118-1127, 1999; Seeger, T.F. y col., *Brain Res.* 985, 113-126, 2003). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal sitio de entrada y el primer sitio para la integración de la información en el circuito de ganglios basales del cerebro humano. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical dilatada con señales dopaminérgicas para planificar y ejecutar modelos cognitivos y motores relevantes, al mismo tiempo que suprimen los modelos no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M., *Curr. Biol.* 10, R509-R511, 2000).

35 La papaverina, un inhibidor relativamente específico de la PDE10A, y los ratones "knock-out" de PDE10A se han empleado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la PDE10A. La inhibición de esta enzima por medio farmacológico o por disrupción de los genes provoca una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estímulos psicomotores. La inhibición reduce además la respuesta condicionada a la exclusión, una respuesta de la conducta que permite predecir la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A. y col., *Neuropharmacology* 51 (2), 386-396, 2006; Siuciak, J.A. y col., *Neuro-pharmacology* 51 (2), 374-385, 2006).

40 Además, la inhibición de la PDE10A conlleva el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia. Es cierto que se ha observado que la papaverina atenúa los déficits en el conocimiento de desplazamiento extradimensional inducido en las ratas con el tratamiento subcrónico de la PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de la NMDA (Rodefer, J.S. y col., *Eur. J. Neuroscience* 2, 1070-1076, 2005). Se ha observado además una mayor interacción social en ratones deficientes de PDE-10A2 (Sano, H., *J. Neurochem.* 105, 546-556, 2008).

45 Las enfermedades que pueden tratarse con inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: enfermedades que según se cree están mediadas en parte por la disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema

nervioso central y de otros tejidos que expresan la PDE10A. En particular pueden tratarse enfermedades, en las que la inhibición de la PDE10A pueda tener efectos terapéuticos.

5 Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos, por ejemplo la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, como el trastorno del pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de la ansiedad generalizada, los trastornos obsesivo/compulsivos, las adicciones a las drogas, los trastornos de movimiento, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humos, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención.

15 Los compuestos de la presente invención son también indicados para el tratamiento de la diabetes y trastornos afines, por ejemplo la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del cAMP.

20 Los inhibidores de la PDE10A podrían ser también útiles para prevenir que las neuronas sufrieran apoptosis aumentando los niveles de cAMP y de cGMP y, de este modo, podrían tener propiedades antiinflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse con los inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía y la lesión de la médula espinal.

25 El crecimiento de las células cancerosas se inhibe con el cAMP y el cGMP. Por tanto, dado que aumentan el cAMP y el cGMP, los inhibidores de la PDE10A pueden utilizarse también para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

A menos que se indique otra cosa, la definiciones siguientes se establecen para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

30 Cabe destacar que, cuando se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

35 Cuando indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa desde un sustituyente al número máximo de sustituyentes posibles, es decir, desde el reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta todos los átomos de hidrógeno por otros sustituyentes.

En esta descripción, el término “inferior” se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

40 El término “halógeno” indica el flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

45 El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra además con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

50 El término “alqueno”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono, con preferencia hasta 16. El término “alqueno inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico y hasta 7 átomos de carbono, con preferencia hasta 4, p.ej. etenilo o 2-propenilo.

55 El término “cicloalquilo” indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

60 El término “cianocicloalquilo” indica un cicloalquilo que se ha sustituido una o varias veces por ciano. Un ejemplo de cianoalquilo es p.ej. el 1-cianociclopropilo.

El término “haloalquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior que está mono- o poli-sustituido por halógeno, en especial por flúor. Son ejemplos de restos haloalquilo inferior entre otros el -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, CF₃CH₂-, CF₃(CH₂)₂-, (CF₃)₂CH- y CF₂H-CH₂-.

65 El término “alcoxi” indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior.

El término “(alcoxi inferior)-alquilo inferior” indica restos alquilo inferior grupos que están mono- o polisustituidos por alcoxi inferior. Los ejemplos de restos (alcoxi inferior)-alquilo inferior son p.ej. $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$.

5 El término “hidroxialquilo inferior” indica un resto alquilo inferior ya definido previamente, que está sustituido por 1 - 3 grupos hidroxilo. Los ejemplos de restos hidroxialquilo inferior son p.ej. hidroximetilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxiprop-2-ilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

10 El término “haloalcoxi inferior” indica un resto de la fórmula (haloalquilo inferior)-O-.

El término “cianoalquilo inferior” indica un resto alquilo inferior ya definido previamente, que está sustituido por 1 - 3 grupos ciano. Los ejemplos de restos cianoalquilo inferior son p.ej. el cianometilo y cianoetilo.

15 El término “amino” indica un grupo monovalente que tiene un átomo de nitrógeno y dos átomos de hidrógeno (representado mediante $-\text{NH}_2$).

20 El término “oxo” referido a sustituyentes de heterociclilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterociclilo. Por lo tanto, el “oxo” puede reemplazar a dos átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono o puede unirse simplemente al azufre, de modo que el azufre adopte la forma oxidada, es decir, que lleve uno o dos oxígenos.

25 El término “heterociclilo” indica un anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 6 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, que se eligen con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, el punto de inserción al anillo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo son p.ej. el morfolinilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo.

El término “arilo” indica un anillo hidrocarburo aromático monovalente. El grupo arilo incluye más específicamente de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo son entre otros el fenilo y el naftilo.

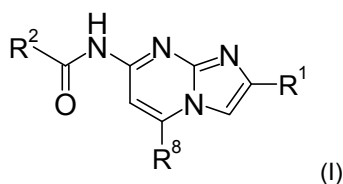
30 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo aromático bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que contiene de 1 a 4 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo e imidazolilo.

40 El término “anillo bicíclico” indica dos anillos, los dos anillos están fusionados entre sí. Cada anillo es con independencia aromático o no aromático. En ciertas formas de ejecución, ambos anillos son aromáticos. En ciertas formas de ejecución, ambos anillos son no aromáticos. En ciertas formas de ejecución, un anillo es aromático y el otro es no aromático.

45 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH , pueden formar también sales por reacción con bases. Los ejemplos de este tipo de sales son las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. la sal Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica también las sales de este tipo. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

55 El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en los que los grupos hidroxilo se hayan convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánico u orgánicos, por ejemplo con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

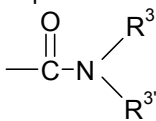
60 En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, -OC(O)-alquilo inferior, -OCH₂C(O)-alcoxi inferior y fenilo;

R² es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones que tiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos con independencia entre N y O, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:



, halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo

inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-C(O)-, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)-, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y amino opcionalmente sustituido por heteroarilo; los dos sustituyentes de R², junto con dicho heteroarilo al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones;

R³ y R³ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo, cianocicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por haloalcoxi inferior, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior y cicloalquilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o

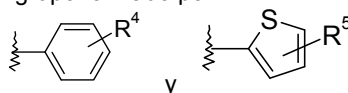
R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol o 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano; dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior o heteroarilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezcla enantiomérica, mezcla de estereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya descrita previamente, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:

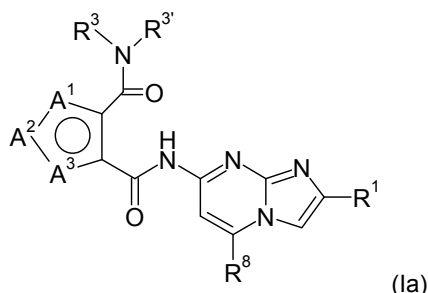


en los que R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, -OC(O)-alquilo inferior, -OCH₂C(O)-alcoxi inferior o fenilo y R⁵ es halógeno. De modo más específico, R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, metoxi, fluormetoxi, trifluormetoxi, 2-fluoretoxi, -OC(O)CH₃, -OCH₂C(O)OCH₃ o fenilo y R⁵ es cloro. De modo más específico, R¹ es fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluorfenilo, 3-bromofenilo, 4-fluor-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluor-metoxi-fenilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 3-(fluormetoxi)fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 3-(2-fluoretoxi)fenilo, 3-acetoxifenilo, 3-acetoximetoxifenilo, bifenil-3-ilo.

Los compuestos especiales de la fórmula (I) se describen en los ejemplos en calidad de compuestos individuales y también en forma de las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes presentados en los ejemplos específicos que se describen a continuación constituyen a título individual formas de ejecución particulares de la presente invención.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya descritos previamente, en los que R⁸ es hidrógeno o (alcoxi inferior)-alquilo inferior, más específicamente hidrógeno o metoximetilo, de modo más específico todavía hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia) o sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que:

A¹ es -NH-, -N=, -NR⁶- o -CH=;

A² es -N= o -NR^{6'}-;

5 A³ es -N=, -NR^{6''}- o -CH=;

R⁶ es alquilo inferior;

R^{6''} es alquilo inferior;

R^{6'''} es alquilo inferior o alqueno inferior;

10 R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, -OC(O)-alquilo inferior, -OCH₂C(O)-alcoxi inferior y fenilo;

R³ y R^{3'} son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo, cianocicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por haloalcoxi inferior, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo

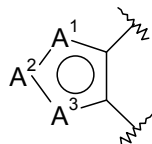
15 formado por halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior y cicloalquilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o

R³ y R^{3'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2-metil-

20 2,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirazol o 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior o heteroarilo;

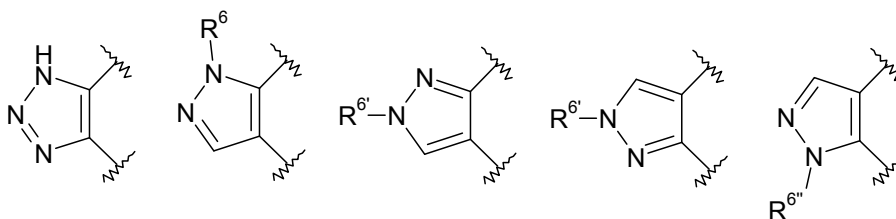
R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior.

De modo más específico,



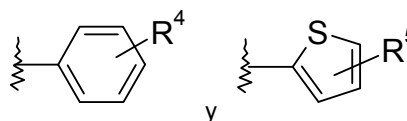
de la fórmula (Ia) se elige entre el grupo

formado por:



25 en los que R⁶ es alquilo inferior, más específicamente metilo; R^{6'} es alquilo inferior, más específicamente metilo; R^{6''} es alquilo inferior o alqueno inferior, más específicamente metilo, etilo o alilo.

30 Una forma particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia) ya descrita previamente, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:



35 en los que R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, -OC(O)-alquilo inferior, -OCH₂C(O)-alcoxi inferior o fenilo y R⁵ es halógeno. De modo más específico, R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, metoxi, fluormetoxi, trifluormetoxi, 2-fluoretoxi, -OC(O)CH₃, -OCH₂C(O)OCH₃ o fenilo y R⁵ es cloro. También de modo más específico, R¹ es fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluor-fenilo, 3-bromofenilo, 4-fluor-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluormetoxi-fenilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 3-(fluormetoxi)-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 3-(2-fluoretoxi)fenilo, 3-acetoxi-fenilo, 3-acetoximetoxifenilo o bifenil-3-ilo.

- Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia) ya descrita previamente, en la que R³ y R³ son con independencia hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, cianometilo, oxazol-2-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, isoxazol-5-ilmetilo, 3-metilisoxazol-5-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilmetilo, 3-etilisoxazol-5-ilmetilo, 2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-ilmetilo, 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, 5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 1H-pirazol-5-ilmetilo, 1,3-di-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-ilmetilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 5-ciclo-propil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 2-metil-tiazol-4-ilmetilo, 5-metil-tiazol-2-ilmetilo, 4-cianotiazol-2-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 5-bromopiridin-2-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, 5-metilpiridin-2-ilmetilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilmetilo, 2-metoxipiridin-3-ilmetilo, 6-cianopiridin-3-ilmetilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilo, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetilo, benzo[d]oxazol-2-ilmetilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-ciano-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-fluoretilo, 2,2-difluor-etilo, 2,2,2-trifluor-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-(2-fluor-etoxi)etilo, 1-(piridin-3-il)etilo, propilo, isopropilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 3,3,3-trifluorpropilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, isobutilo, tert-butilo, 3-metoxi-propilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclobutilo, oxetan-3-ilo, 3-metiloxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, fenilo o bencilo; o R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidina, un anillo 3-fluor-azetidina, un anillo 3,3-difluor-azetidina, un anillo 3-hidroxi-azetidina, un anillo pirrolidina, un anillo 2-metil-pirrolidina, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrol, un anillo piperidina, un anillo morfolina, un anillo 1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolina, un anillo 3-(piridin-3-il)morfolina, un anillo 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, un anillo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.
- 20 Son compuestos particulares de la fórmula (Ia) los elegidos entre el grupo formado por:
- (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-(azetidina-1-carbonil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, 5-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 25 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 30 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 35 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(tetra-hidro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 40 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, [2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 45 4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 50 4-etilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 55 4-(isopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-propil-amida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 60 4-ciclopropilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-ciclobutilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, [2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 65 [2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

- 5-metilamida 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, 3-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 5 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[(2-ciano-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(isobutil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 10 4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 15 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, [2-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, N5-(2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 20 4-dimetilamida 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, N4-etil-N5-(2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-etil-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N5-(2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-etil-N5-(2-(3-(2-fluoretotoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 25 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-(2-fluoretotoxi)fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, acetato de 3-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo, 30 N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-fluoretol)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, N4-etil-N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 35 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-[(2-(3-fluormetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 2-(3-(7-(4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenoxi)acetato de metilo, 40 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dimetilamida 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida]2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 45 N4-(2-fluoretol)-N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, acetato de 3-(7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo, N4-(2-(2-fluoretotoxi)etil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 3-[(2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 50 N4-(2-fluoretol)-N5-(2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-(2-fluoretotoxi)etil)-N5-(2-(3-(2-fluoretotoxi)fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-(2-fluoretotoxi)etil)-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-fluoretol)-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 55 1-metil-N4-(oxazol-4-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 60 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(cianometil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-alil-4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-N4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 65 1-metil-N4-(oxazol-2-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-fluoretol)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

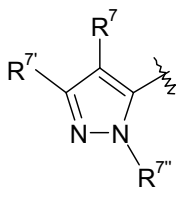
- 1-metil-N4-((5-metiltiazol-2-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(cianometil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 5 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(bifenil-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-(2,2-difluoretil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(isoxazol-5-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 10 1-metil-N4-fenil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-(3-metiloxetan-3-il)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((5-bromopiridin-2-il)metil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(3-(piridin-3-il)morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 15 N4-tert-butil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 N5-(oxetan-3-il)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 20 N4-((6-cianopiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((6-(tri-fluormetil)piridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(1-cianociclopropil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N5-(5-(metoximetil)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 25 N4-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N5-(2-metoxietil)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((4-cianotiazol-2-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 30 N4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-carboxamida,
 N4-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((5-metilpiridin-2-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N5-propil-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 35 1-metil-N4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 N5-ciclopropil-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 40 N4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-bencil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((2-metiltiazol-4-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((1-propil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 45 carboxamida,
 N4-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 N4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 50 1-metil-N4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-4-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-
 carboxamida,
 N4-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 55 carboxamida,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia) descrita previamente, en
 la que R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos por halógeno o alcoxi inferior; R³ y
 60 R³ son con independencia alquilo inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior, o R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno
 al que están unidos, forman un anillo azetidina, un anillo pirrolidina o un anillo piperidina, dicho anillo azetidina está
 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo y
 halógeno.

65 Son compuestos particulares de la fórmula (Ia) los elegidos entre el grupo formado por:
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

- (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 5 [2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 10 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 15 [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables ya descrita previamente, en la que R² es



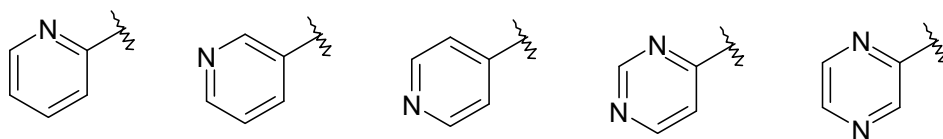
en la que

- 25 R⁷ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior-C(O)- o heteroarilo, de modo más específico hidrógeno, bromo, cloro, etoxicarbonilo o isoxazol-5-ilo;
 R^{7'} es hidrógeno, alquilo inferior o nitro, de modo más específico hidrógeno, metilo o nitro;
 R^{7''} es alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, de modo más específico metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ciclopentilo o fenilo.

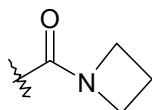
- 30 Son compuestos particulares de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 35 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 40 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isobutil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-ciclopentil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 45 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isopropil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-isoxazol-5-il-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Otros compuestos particulares de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico,
 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 55 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables descritas previamente, en la que R² es un heteroarilo de 6 eslabones elegido entre el grupo formado por:



dicho heteroarilo está sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por bromo, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, $-C(O)NHCH_2CF_3$,



y pirimidin-5-ilamino.

5

Son compuestos particulares de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,

2-cloro-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico,

10 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico,

15 2-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 3-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido pirazina-2,3-dicarboxílico,

2-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico,

2-metoxi-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)nicotinamida,

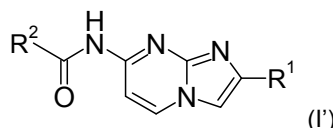
5-cloro-2-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-pirimidina-4-carboxamida,

2-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,

20 2-cloro-6-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

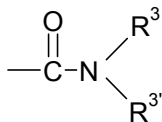
Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I')



25 en la que

R^1 es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior y (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

30 R^2 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones que tiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos con independencia entre N y O, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia



entre el grupo formado por

hidroxilo, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-C(O)-, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior,

(alcoxi inferior)-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)-, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y amino

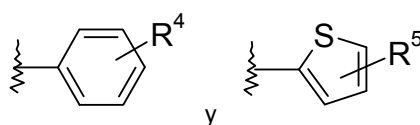
35 opcionalmente sustituido por heteroarilo; en la que dos sustituyentes de R^2 , junto con dicho heteroarilo al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones;

R^3 y R^3 son con independencia hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo o heterociclilo, o

40 R^3 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo u oxo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

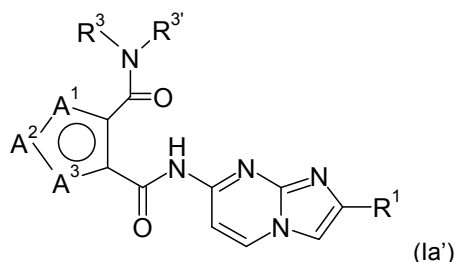
Una forma particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I') ya descrita previamente, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por:



en las que

- 5 R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o haloalcoxi inferior;
 R^5 es halógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia')



10 en la que

A^1 es -NH-, -N=, -NR⁶- o -CH=;

A^2 es -N= o -NR^{6'}-;

A^3 es -N=, -NR^{6''}- o -CH=;

R^6 es alquilo inferior;

- 15 $R^{6'}$ es alquilo inferior;

$R^{6''}$ es alquilo inferior;

R^1 es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alcoxi inferior y haloalcoxi inferior;

R^3 y $R^{3'}$ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo o heterociclilo, o

- 20 R^3 y $R^{3'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógeno, hidroxilo u oxo.

Son compuestos particulares de la fórmula (Ia') los elegidos entre el grupo formado por:

- 25 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-(azetidina-1-carbonil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, 5-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 30 3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 35 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 40 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(tetra-hidrofuran-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 45 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- [2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 50 4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-etilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

- 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 5 4-(isopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido, 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-propil-amida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 10 4-ciclopropilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-ciclobutilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, [2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 [2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 5-metilamida 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, 3-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 20 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[(2-ciano-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 4-(isobutil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 25 4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 30 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia') ya descrita previamente,

35 en la que

R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos por halógeno o alcoxi inferior;

R³ y R³ son con independencia alquilo inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior, o

R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidina o un anillo pirrolidina.

40 Son compuestos particulares de la fórmula (Ia') los elegidos entre el grupo formado por:

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,

45 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,

50 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

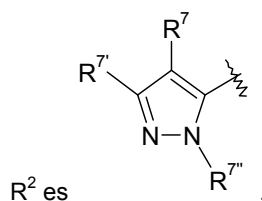
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos particulares de la fórmula (Ia') son los elegidos entre el grupo formado por:

55 [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I') ya descrita previamente, en la que



en la que

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior-C(O)- o heteroarilo;

R^{7'} es hidrógeno, alquilo inferior o nitro;

5 R^{7''} es alquilo inferior, cicloalquilo o arilo.

Son compuestos particulares de la fórmula (I') los elegidos entre el grupo formado por:

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,

10 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico,

15 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isobutil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,

20 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-ciclopentil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isopropil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-isoxazol-5-il-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

Otros compuestos particulares de la fórmula (I') son los elegidos entre el grupo formado por:

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico,

5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo,

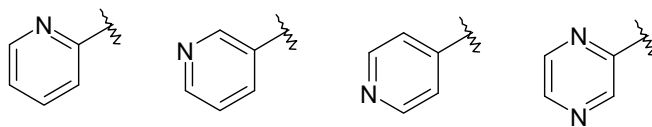
30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

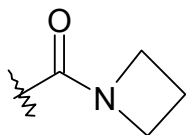
Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I') ya descrita previamente,

en la que R² es un heteroarilo de 6 eslabones elegido entre el grupo formado por:

35



dicho heteroarilo está sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por bromo, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, -C(O)NHCH₂CF₃,



y pirimidin-5-ilamino.

40

Son compuestos particulares de la fórmula (I') los elegidos entre el grupo formado por:

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,

2-cloro-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico,

45 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico,

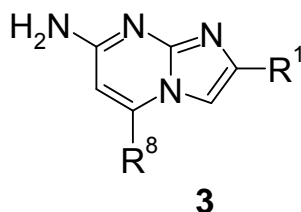
2-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 3-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido pirazina-2,3-dicarboxílico,

2-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida,
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico,
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de regenerar "in vivo" el compuesto original.

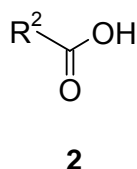
La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definida previamente, dicho proceso consiste en:

- 10 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3



con un compuesto de la fórmula 2

15



en las que R¹, R² y R⁸ tienen los significados definidos previamente y, se desea, convertir los compuestos en sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

La reacción recién descrita puede realizarse en las condiciones indicadas en la descripción y ejemplos o en condiciones que los expertos ya conocen.

25

Los compuestos de la fórmula 2 y 3 pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descrito a continuación o de modo similar a métodos ya conocidos.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) definida previamente, en el supuesto que se obtengan por el procedimiento recién descrito.

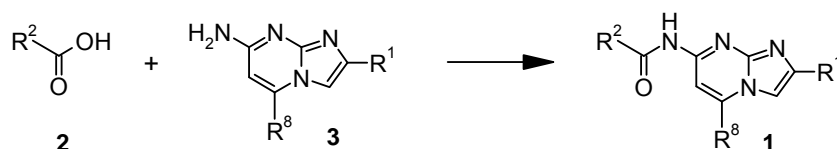
30

Los compuestos de la fórmula 1 pueden obtenerse a partir de los bloques de síntesis 2 y 3 según el esquema 1. La conversión, también conocida como condensación para generar una amida, puede llevarse a cabo de varias maneras. En un método se activa el ácido 2 con un reactivo de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o el anhídrido propilfosfónico, y por adición de la amina 3 se convierte en el producto 1 deseado. En otro método se activa el ácido 2 por transformación en un cloruro de ácido, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo. Después se convierte el cloruro de ácido por adición de la amina 3 en el producto 1 deseado. Normalmente se añade una base, p.ej. la diisopropiletilamina (DIPEA), para neutralizar el HCl que se libera en la reacción.

35

Esquema 1

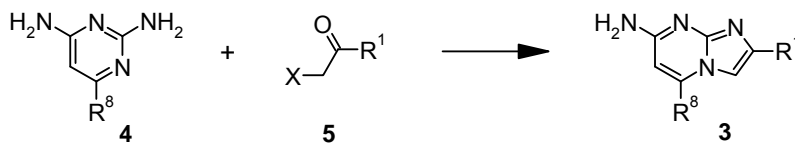
40



Los compuestos de la fórmula 3 pueden obtenerse según el esquema 2: se hace reaccionar la 2,4-diaminopirimidina (4) con un compuesto 5, por ejemplo una 2-bromoacetofenona (sustituida), o una 2-bromo-1-tiofen-2-il-etanona (sustituida), con una base adecuada, por ejemplo el NaHCO₃, para obtener el compuesto 3. La 2,4-diaminopirimidina 4 es un producto comercial; los compuestos 5 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

45

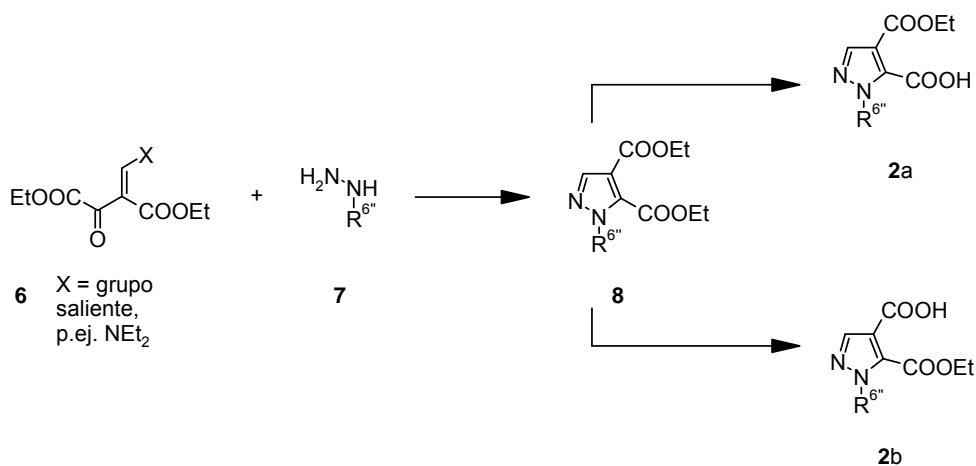
Esquema 2



X = grupo saliente, p.ej. Br

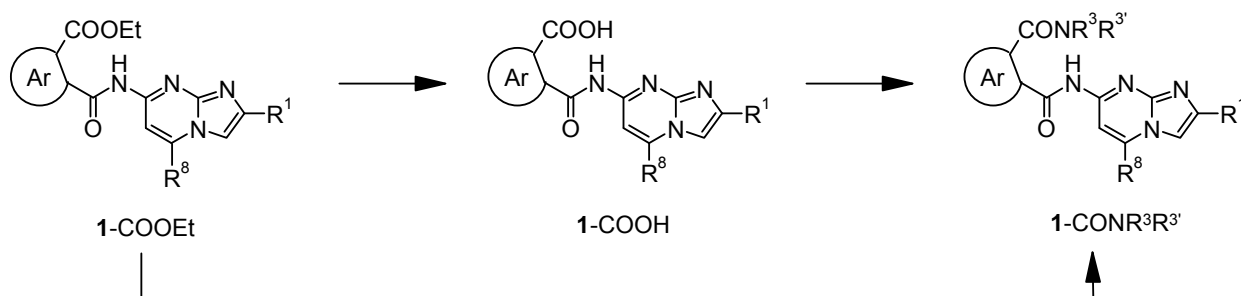
Los compuestos de la fórmula 2, en los que R^2 es un derivado de ácido pirazolil-carboxílico, pueden obtenerse según el esquema 3, en el que $R^{6''}$ tiene el significado definido antes: se hace reaccionar el compuesto 6 con una hidrazina 7, o una sal de la misma, para obtener el pirazol 8 (de modo similar al método de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik, J. Heterocyclic Chem. **40**(3), 487-498, 2003). La mono-saponificación selectiva del diéster 8 permite obtener, en función de las condiciones de reacción, el compuesto 2a o su isómero, el compuesto 2b.

10 Esquema 3



Los compuestos de la fórmula 1, en los que R^2 es un anillo heteroaromático sustituido por (alcoxi inferior)-carbonilo, pueden seguir transformándose según el esquema 4, en el que R^3 y R^3 tienen los significados definidos previamente. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general 1-COOEt pueden saponificarse por métodos apropiados, p.ej. por reacción con KOH, para obtener el compuesto 1-COOH. Después de la activación con un reactivo apropiado, por ejemplo TBTU, por reacción con una amina primaria o secundaria puede convertirse el compuesto 1-COOH en el compuesto 1-CONR³R^{3'}. Como alternativa puede convertirse directamente el compuesto 1-COOEt en el 1-CONR³R^{3'}, p.ej. por reacción con una amina, por ejemplo con la metilamina.

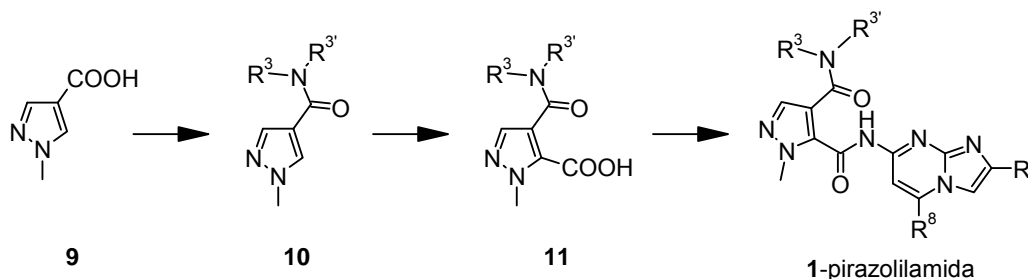
20 Esquema 4



Como alternativa pueden obtenerse los compuestos de la fórmula 1, en la que R^2 es un anillo pirazol sustituido por amida, según el esquema 5: después de la activación con un reactivo apropiado, por ejemplo el TBTU, por reacción con una amina primaria o secundaria se puede convertir el ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (9) en el compuesto 10. Se puede añadir una base adecuada, por ejemplo la trietilamina. Por metalación con un reactivo apropiado, p.ej. el tBuLi, y posterior reacción con CO₂ se obtiene el ácido carboxílico 11. En el paso de la metalación puede añadirse un agente complejante, por ejemplo la pentametildietilenotriamina. Por condensación del compuesto 11 con el 3, de modo muy similar al esquema 1, se obtiene la 1-pirazolilamida.

30

Esquema 5



Todas las reacciones se realizan normalmente en un disolvente apropiado y en atmósfera de argón o de nitrógeno.

- 5 Las sales correspondientes con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo la cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base se efectúa por tratamiento de tal compuesto con dicha base. Un método posible para formar la sal es p.ej. la adición
- 10 de 1/n equivalentes de una sal básica p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = un catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.
- 15 La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en los ésteres farmacéuticamente aceptables puede efectuarse p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi apropiado, presente en la molécula, con un alcohol idóneo empleado p.ej. un reactivo de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-dicilohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en medio ácido, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos que llevan un grupo hidroxilo pueden convertirse en éster por
- 20 reacción con ácidos apropiados aplicando métodos similares.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos que se han descrito antes. Los materiales de partida son productos comerciales, ya conocidos en la técnica, o que pueden

25 obtenerse por métodos ya conocidos en la técnica o por métodos similares a los mismos.

Tal como se ha mencionado antes, se ha constatado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la PDE10A. Los compuestos de la presente invención pueden emplearse, pues, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la

30 PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos por ejemplo la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, por ejemplo el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados

35 patológicos neuropsiquiátricos por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención. Otros trastornos son la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

Por tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definidos anteriormente y un vehículo y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

45

La invención abarca igualmente a los compuestos antes descritos para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el

50 tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados

55 patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los

trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

5 Se describe un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades, que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los
10 trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula
15 espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido anteriormente a un ser humano o a un animal.

20 La invención se refiere también al uso de los compuestos definidos antes para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas,
25 los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

35 La invención se refiere también al uso de los compuestos antes descritos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A, en especial al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas,
40 los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la
45 médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito anteriormente.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya definidos previamente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

60 La prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia es la indicación preferida. Son preferidos además la prevención y/o el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

65 Los siguientes ensayos se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la PDE10 se determina empleando un

ensayo basado en la proximidad de centelleo (Scintillation Proximity Assay, SPA) similar al que ya se ha descrito previamente (Fawcett, L. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(7), 3702-3707, 2000).

5 El ensayo de la PDE10A humana de longitud completa se realiza en placas de microvaloración de 96 hoyos. La mezcla reaccionante de 50 µl contiene tampón 20 mM HEPES de pH = 7,5/10 mM MgCl₂/0,05 mg/ml (Sigma, nº de cat. A-7906), 50 nM cGMP (Sigma, nº de cat. G6129) y 50 nM cGMP-[H³] (GE Healthcare, nº de cat. TRK392 S.A., 13,2 Ci/mmol), 3,75 ng/hoyo de la enzima PDE10A (Enzo Life Science, Lausen, Suiza, nº de cat. SE-534) con o sin un compuesto de ensayo específico. Se emplea un intervalo de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC₅₀, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la actividad de la PDE10A). La actividad no específica se ensaya sin la enzima. La reacción se inicia con la adición de la solución de sustrato (cGMP y cGMP-[H³]) y se deja que progrese a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se termina la reacción añadiendo 25 µl de esferillas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare, nº de cat. RPNQ010) en una solución 18 mM de sulfato de cinc (reactivo de interrupción). Después de agitar durante 1 h se centrifuga la placa a 170 g durante un minuto para que sedimenten las esferillas. A 15 continuación se leen las cuentas radiactivas en un lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC₅₀ inferior a 10 µM, con preferencia inferior a 5 µM, con mayor preferencia inferior a 1 µM. En la tabla siguiente se recogen los datos de los compuestos de algunos ejemplos.

20

Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [µmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [µmoles/l]
2	0,9513	91	0,0061
3	0,097	92	0,0065
4	0,6709	93	0,0083
5	0,0268	94	0,0112
6	0,3841	95	0,0122
7	0,1404	96	0,0126
8	0,0647	97	0,0147
9	0,0446	98	0,0147
10	0,105	99	0,019
11	0,1053	100	0,0218
12	0,0188	101	0,022
13	0,0479	102	0,0279
14	0,1252	103	0,0287
15	0,7485	104	0,0296
16	0,0821	105	0,0366
17	0,0283	106	0,0433
18	0,1475	107	0,0519
19	0,5529	108	0,0817
20	0,6431	109	0,089
21	0,3136	110	0,2219
22	0,042	111	0,3644
23	0,0643	112	0,0013
24	0,3207	113	0,0026
25	0,324	114	0,0028
26	0,024	115	0,0051
27	0,1627	116	0,0051
28	0,2509	117	0,0062
29	0,0033	118	0,0119
30	0,0331	119	0,0133
32	0,0228	120	0,0137
34	0,035	121	0,0167
36	0,032	122	0,0169
38	0,0229	123	0,0173
39	0,0864	124	0,0177
43	0,8996	125	0,0187
44	0,8128	126	0,0247
45	0,0083	127	0,0259
46	0,7848	128	0,026
47	0,0152	129	0,0332
48	0,0035	130	0,0349
49	0,0019	131	0,0351

Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [μmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [μmoles/l]
50	0,0244	132	0,0486
51	0,0148	133	0,0522
52	0,0029	134	0,0576
53	0,0236	135	0,0641
54	0,0343	136	0,0997
55	0,0085	137	0,1173
56	0,0173	138	0,1305
57	0,023	139	0,1484
58	0,0273	140	0,1506
59	0,0211	141	0,1509
60	0,0806	142	0,1517
61	0,0235	143	0,162
62	0,0129	144	0,1984
63	0,0048	145	0,2105
64	0,0065	146	0,2123
65	0,0348	147	0,2345
66	0,0115	148	0,2439
67	0,0257	149	0,2602
68	0,0377	150	0,2634
69	0,0044	151	0,2875
70	0,0332	152	0,3022
71	0,0176	153	0,3053
72	0,4634	154	0,3148
73	0,0028	155	0,346
74	0,004	156	0,359
75	0,0049	157	0,3895
77	0,0063	158	0,427
78	0,1246	159	0,4508
79	0,2467	160	0,4585
80	0,4963	161	0,5471
81	0,7034	162	0,6236
82	0,0034	163	0,636
83	0,0034	164	0,725
84	0,0038	165	0,7759
85	0,004	166	0,8121
86	0,0052	167	0,8247
87	0,0055	168	0,8654
88	0,0057	169	0,9633
89	0,0061	170	0,9693
90	0,0061	171	0,9886

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, emulsiones, suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

5

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que es ya familiar para los expertos en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles e idóneos, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

10

Pueden ser materiales idóneos como vehículos no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales vehiculares de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehiculares idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del ingrediente es posible que no haga falta el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por

20

ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehiculares idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos pueden tomarse en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes habituales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, la edad y el estado general de salud del paciente individual y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 0,1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto, el compuesto podría administrarse en una o en varias subdosis diarias, p.ej. de 1 a 3 subunidades de dosificación.

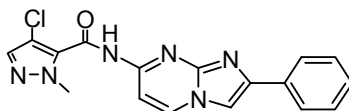
Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 0,1-500 mg, con preferencia 1-200 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina

Se añade la bromoacetofenona (2,71 g, 14 mmoles) a una solución de la 2,4-diaminopirimidina (1,00 g, 9 mmoles) en acetona (40 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h. Se filtra la suspensión enfriada, se lava el precipitado (acetona) y se agita durante 15 min en una mezcla de 10 ml de agua y 15 ml de NH₄OH (del 25%). Se filtra la suspensión, se lava (agua) y se seca con vacío. Se usa el producto en bruto (1,9 g, rendimiento cuantitativo) en el paso siguiente sin más purificación.

EM (m/e) = 211,1 [M+H⁺].

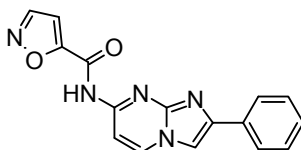
Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añaden el TBTU (tetrafluorborato de (2-[1H-benzotriazol-1-il]-1,1,3,3-tetrametiluronio, 180 mg, 0,56 mmoles) y la diisopropiletilamina (181 mg, 1,4 mmoles) a una solución del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem, 75 mg, 0,47 mmoles) en DMF (2 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se añade la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (100 mg, 0,48 mmoles) a la solución negra y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Debido a que la conversión es incompleta, se añaden cantidades adicionales de la (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, el TBTU y la diisopropiletilamina y se agita la mezcla durante 24 h más. Se recoge la mezcla reaccionante en acetato de etilo, se lava (agua), se seca (Na₂SO₄), y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado (17 mg, 10%) a partir del residuo por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).

EM (m/e) = 353,2 [M+H⁺].

Ejemplo 2

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico

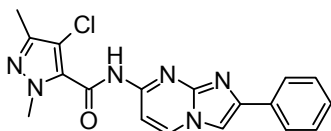


Se añaden la trietilamina y el cloruro de 5-etil-isoxazol-3-carbonilo a una solución de la 2-fenil-imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1) en diclorometano y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se aísla el compuesto epigrafiado (29 mg, 16%) a partir de la mezcla por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de

H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).
EM (m/e) = 306,3 [M+H⁺].

5 Ejemplo 3

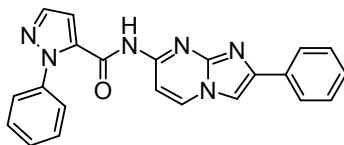
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se añaden el ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,57 mmoles) y la diisopropiletamina (369 mg, 2,86 mmoles) a una solución de la 2-fenil-imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 100 mg, 0,48 mmoles) en acetato de etilo (3 ml). Se añade por goteo a la mezcla a 0°C el anhídrido del ácido propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, al 50% en acetato de etilo, 0,7 ml, 2,5 eq.). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a t.amb. durante una noche. Se recoge la mezcla en acetato de etilo, se lava (agua), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto epigrafiado (16 mg, 9%) a partir del residuo por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).
EM (m/e) = 367,1 [M+H⁺].

20 Ejemplo 4

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico

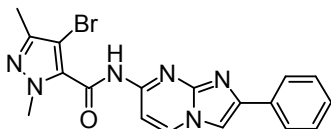


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico.

EM (m/e) = 381,2 [M+H⁺].

25 Ejemplo 5

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico

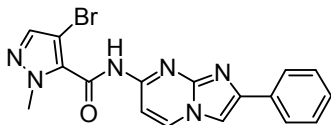


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico.

EM (m/e) = 411,2 [M+H⁺].

35 Ejemplo 6

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

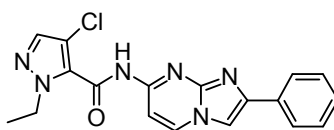


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico.

EM (m/e) = 397,2 [M+H⁺].

40 Ejemplo 7

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico

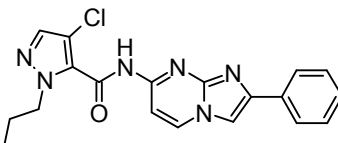


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 367,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 8

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico

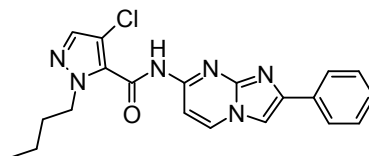


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-cloro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 381,2 [M+H⁺].

10

Ejemplo 9

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico

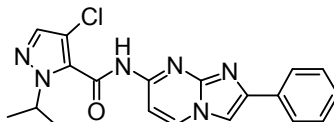


15

EM (m/e) = 395,1 [M+H⁺].

Ejemplo 10

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico

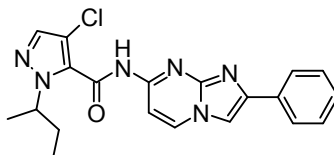


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-cloro-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 381,3 [M+H⁺].

Ejemplo 11

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico

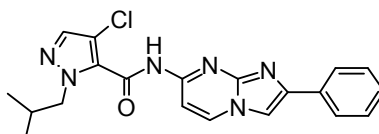


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-sec-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 395,2 [M+H⁺].

30

Ejemplo 12

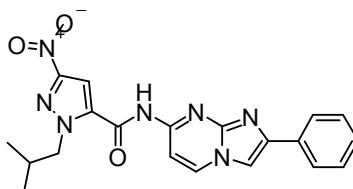
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-cloro-2-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 395,1 [M+H⁺].

5 Ejemplo 13

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isobutil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico

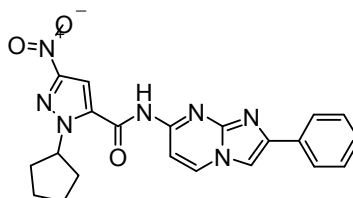


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-isobutil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).

10 EM (m/e) = 406,3 [M+H⁺].

Ejemplo 14

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-ciclopentil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico

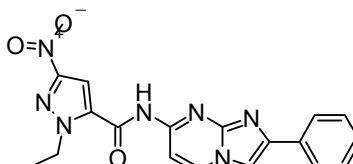


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-ciclopentil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).

EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

Ejemplo 15

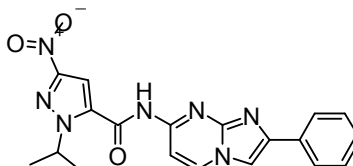
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).
EM (m/e) = 378,3 [M+H⁺].

25 Ejemplo 16

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isopropil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico

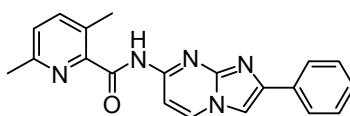


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-isopropil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (ArtChem).

30 EM (m/e) = 392,2 [M+H⁺].

Ejemplo 17

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico



Paso 1: 3,6-dimetil-piridina-2-carboxilato de metilo

- Se añade por goteo a t.amb. el trimetilsilildiazometano 2 M en éter (5,7 ml, 11,4 mmoles, 1,4 eq.) a una suspensión del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico (contiene cloruro potásico) (3,07 g, del 25%, 8,12 mmoles, 1 eq.) en benceno (24 ml) y metanol (8 ml) y se agita la suspensión amarilla a t.amb. durante 1,5 h. Se diluye la mezcla amarilla con acetato de etilo, se lava una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una vez con agua y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se eliminan los disolventes con vacío. Por purificación del residuo (914 mg) por cromatografía a través de un cartucho de 20 g de gel de sílice Silicycle (eluyente heptano/acetato de etilo del 5 al 40% en 20 min) se obtiene el 3,6-dimetil-piridina-2-carboxilato de metilo (714 mg, 53,2%) en forma de líquido incoloro.

EM (m/e) = 166,3 [M+H⁺].

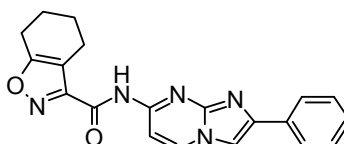
Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico

- A una suspensión blanca de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 80 mg, 0,38 mmoles) en dioxano (3 ml) se le añade a t.amb. una solución del trimetil-aluminio 2 M en tolueno (0,8 ml, 1,52 mmoles, 4 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 45 min. Se le añade una solución del 3,6-dimetil-piridina-2-carboxilato de metilo (63 mg, 0,38 mmoles, 1 eq.) en dioxano (0,4 ml) y se mantiene a reflujo la solución ligeramente marrón durante una noche. Se carga la solución marrón en 2 g de gel de sílice y se purifica por cromatografía a través de un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep (eluyente heptano/acetato de etilo del 30 al 70% en 15 min), obteniéndose la 3,6-dimetil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)picolinamida (57 mg, 43,6%) en forma de sólido blanco.

EM (m/e) = 344,2 [M+H⁺].

Ejemplo 18

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

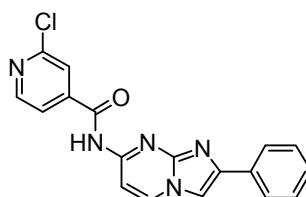


- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,2-bencisoxazol-3-carboxílico (ArtChem).

EM (m/e) = 360,3 [M+H⁺].

Ejemplo 19

2-cloro-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida

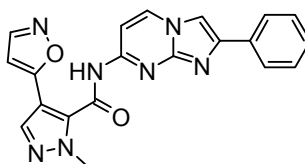


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 2-cloroisonicotínico.

EM (m/e) = 350,3 [M+H⁺].

Ejemplo 20

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-isoxazol-5-il-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

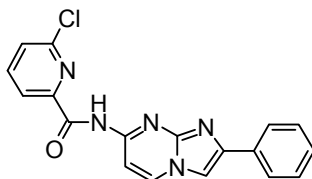


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 4-(5-isoxazolil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

EM (m/e) = 386,1 [M+H⁺].

Ejemplo 21

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico

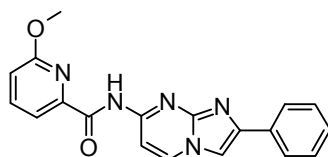


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 6-cloropicolínico.
EM (m/e) = 350,1 [M+H⁺].

5

Ejemplo 22

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico

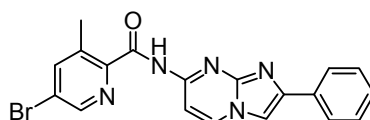


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del ácido 6-metoxipicolínico.
EM (m/e) = 346,1 [M+H⁺].

10

Ejemplo 23

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico



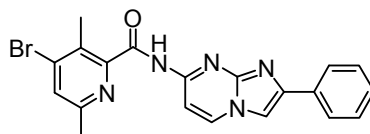
15 A una solución purgada con argón de la 2-fenilimidazo-[1,2-a]pirimidin-7-amina (ejemplo 1, paso 1, 80 mg, 0,381 mmoles) en dioxano (5 ml) se le añade una solución de trimetil-aluminio (0,571 ml, 1,14 mmoles, 3 eq.). Se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 hora. Se le añade el 5-bromo-3-metilpicolinato de metilo (88 mg, 0,381 mmoles), se calienta la mezcla a reflujo y se agita durante 18 horas. Se aísla el compuesto epigrafiado (84 mg, 54%) a partir del producto en bruto por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de SiO₂ empleando como eluyente diclorometano/metanol del 0 al 10%.

20

EM (m/e) = 408,2 [M+H⁺].

Ejemplo 24

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico



25

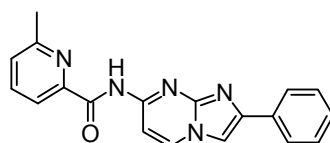
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23 a partir del 4-bromo-3,6-dimetilpicolinato de etilo. (Se puede obtener el 4-bromo-3,6-dimetilpicolinato de etilo por el método de G. Jaeschke, W. Spooren, E. Vieira, solicitud internacional PCT WO 2007/093542.)

EM (m/e) = 424,0 [M+H⁺].

30

Ejemplo 25

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

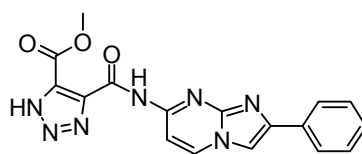


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 23 a partir del 4-bromo-3,6-dimetilpicolinato de etilo.
EM (m/e) = 330,2 [M+H⁺].

Ejemplo 26

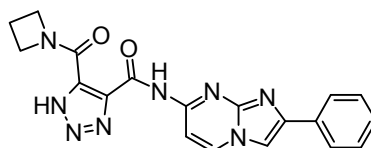
5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 a partir del éster 5-metilo del ácido 1H-[1,2,3]-triazol-4,5-dicarboxílico. (Se puede obtener el éster 5-metilo del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico por el método de J. Aszodi, M. Lampilas, B. Musicki, D. A. Rowlands, P. Collette, solicitud internacional PCT WO 2002/100860.)
EM (m/e) = 364,1 [M+H⁺].

Ejemplo 27

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-(azetidina-1-carbonil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

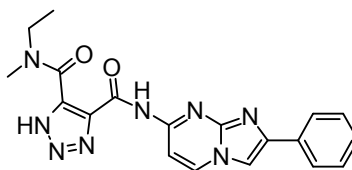


Paso 1: ácido 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
Se añade NaOH (3 N, 1,47 ml) a una solución del 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 26, 800 mg, 2,2 mmoles) en metanol/THF = 1:1 (16 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 6 h. Se acidifica la mezcla (pH = 3) con HCl (2 N), se agita la suspensión durante 15 min y se filtra. Se seca el compuesto epigrafiado precipitado (590 mg, 77%) con vacío y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.
EM (m/e) = 348,3 [M-H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-(azetidina-1-carbonil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
Se añaden la diisopropiletilamina (89 mg, 0,69 mmoles) y el TBTU (88 mg, 0,27 mmoles) a una solución del ácido 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (80 mg, 0,23 mmoles) en DMF (1 ml) y se agita la solución marrón oscura a t.amb. durante 30 min. Se le añade azetidina (39 mg, 0,68 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se obtiene el compuesto epigrafiado (25 mg, 28%) a partir de la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).
EM (m/e) = 389,3 [M+H⁺].

Ejemplo 28

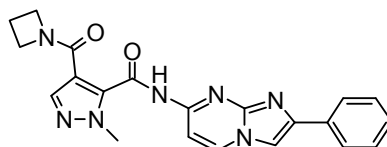
5-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27 a partir de la etilmetilamina.
EM (m/e) = 391,2 [M+H⁺].

Ejemplo 29

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1: 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo
En atmósfera de argón, se añaden la metilhidrazina (1,15 g, 25 mmoles) y HCl (al 36,5% en agua, 2,5 ml) a una solución del 2-dimetilaminometileno-3-oxo-succinato de dietilo (6,07 g, 25 mmoles, obtenido según el método de Hanzlowsky y col., J. Heterocyclic Chem. 40(3), 487-498, 2003) en etanol (200 ml). Se calienta la mezcla a 60°C hasta que el análisis por HPLC indique la desaparición del material inicial (2 h). Se evapora el disolvente, se recoge

el residuo en diclorometano y se lava (agua). Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se evapora el disolvente y se aísla el compuesto epigrafiado (2,06 mg, 36%) a partir de la mezcla por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = del 100:0 al 60:40); (también se puede aislar el regioisómero 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo y se puede distinguir a partir del producto deseado por NOE-RMN- ^1H); EM (m/e) = 227,2 [M+ H^+].

Paso 2: éster 4-metilo del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

(Se obtiene este compuesto de modo similar al método de Pérez y col., solicitud de patente española ES 493459.) Se suspende el 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (2,06 g, 9,1 mmoles) en una solución de NaOH (0,5 M en agua, 20 ml, 10 mmoles) y se calienta a reflujo (30 min). Si la conversión es incompleta después de este tiempo, como indica el control por HPLC, se añaden pequeñas cantidades de NaOH a intervalos de 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se le añade HCl y se agita (t.amb.) durante 30 min más. Se filtra el precipitado, se lava (agua, cantidad pequeña) y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,27 g, 70%) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e) = 198 [M+ H^+].

Paso 3: 5-clorocarbonil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se mantiene a reflujo durante 4 h una mezcla del éster 4-etilo del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (6,00 g) y el cloruro de tionilo (82,8 g). Se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida; se emplea el producto en bruto obtenido (7,26 g, pureza supuesta ~60%, 66%) en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 4: 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añade lentamente el 5-clorocarbonil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,60 g, pureza supuesta 60%, 10 mmoles) a una solución enfriada (0°C) de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (ejemplo 1, paso 1, 2,52 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,02 g, 20 mmoles) en diclorometano (50 ml) y se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se recoge la mezcla en diclorometano y se lava con agua. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se aísla el compuesto epigrafiado (2,75 g, 71%) a partir del residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = del 100:0 al 60:40). EM (m/e) = 391,2 [M+ H^+].

Paso 5: ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se añade NaOH (3 N, 6,9 ml) a una solución del 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,70 g, 6,9 mmoles) en THF/etanol = 1:1 (40 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se añaden agua (10 ml) y HCl (concentrado, aprox. 3 ml) a la mezcla enfriada (0°C), hasta que tenga un pH de 3. Se agita la suspensión durante 15 min y se filtra. Se lava el precipitado con una pequeña cantidad de agua y se seca con vacío. Se emplea el producto así obtenido (910 mg, 36%) en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e) = 361,3 [M+ H^+].

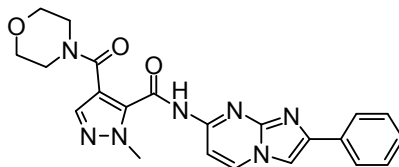
Paso 6: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se añaden el TBTU (213 mg, 0,66 mmoles) y la diisopropiletilamina (214 mg, 1,66 mmoles) a una solución del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,55 mmoles) en DMF (2 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se le añade azetidina (95 mg, 1,66 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se le añade agua (6 ml), se agita la suspensión a t.amb. durante 15 min y se filtra. Se suspende el precipitado en una mezcla de DMF (2 ml) y metanol (1 ml). Se agita la suspensión durante 15 min y se filtra. Se seca el compuesto epigrafiado obtenido con vacío.

EM (m/e) = 402,4 [M+ H^+].

Ejemplo 30

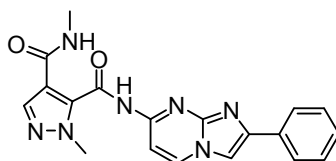
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando morfolina en el último paso. EM (m/e) = 432,3 [M+ H^+].

Ejemplo 31

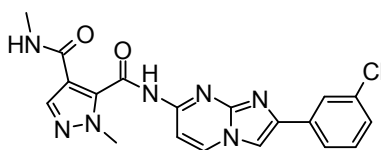
4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 5 Se añade la metilamina (2 N en metanol, 1,54 ml, 3,1 mmoles) a una solución del 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 29, paso 4, 100 mg, 0,26 mmoles) en THF (1,5 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante el fin de semana. Se evapora el disolvente, se añade la DMF (1,5 ml) al residuo, y se agita la mezcla durante 5 min. Se recoge el compuesto epigrafiado precipitado (20 mg, 21%) por filtración y se elimina la DMF residual con vacío.
EM (m/e) = 376,4 [M+H⁺].

Ejemplo 32

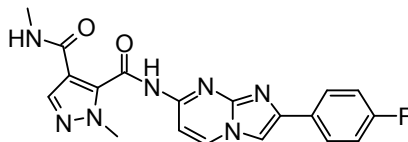
- 10 3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 31 a partir del 5-[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Se obtiene el 5-[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el paso 4. Se obtiene 2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-etanona.
EM (m/e) = 410,2 [M+H⁺].

Ejemplo 33

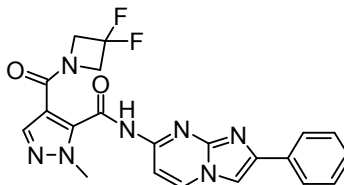
- 20 3-[[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 31 a partir del 5-[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. El 5-[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se obtiene de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el paso 4. La 2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se obtiene de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(4-fluor-fenil)-etanona.
EM (m/e) = 394,1 [M+H⁺].

Ejemplo 34

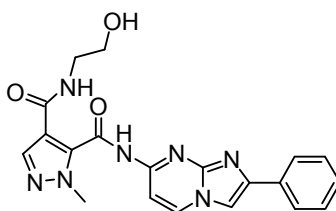
- 30 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 3,3-difluor-azetidina en el último paso.
EM (m/e) = 438,3 [M+H⁺].

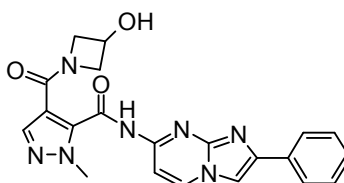
Ejemplo 35

4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[[2-(fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



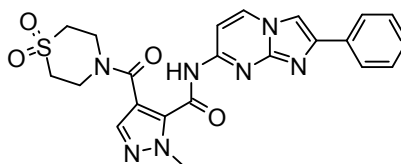
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-amino-etanol en el último paso.
EM (m/e) = 406,4 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 36
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



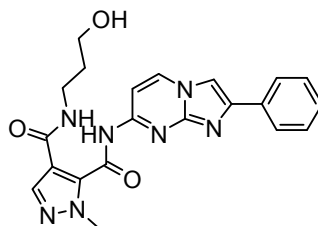
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando azetidina-3-ol en el último paso.
EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

- 10 Ejemplo 37
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



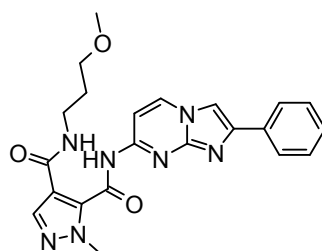
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 1,1-dióxido de tiomorfolina en el último paso.
EM (m/e) = 480,2 [M+H⁺].

- 20 Ejemplo 38
4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 3-amino-propan-1-ol en el último paso.
EM (m/e) = 420,2 [M+H⁺].

- Ejemplo 39
4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



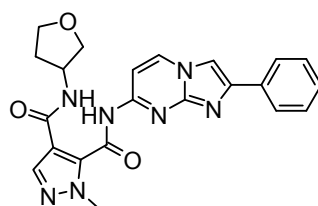
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 3-metoxi-propilamina en el último paso.

EM (m/e) = 434,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 40

3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(tetrahydro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

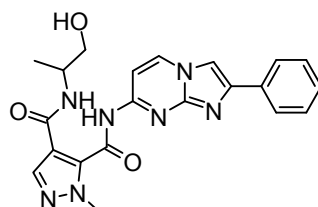


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la tetrahydro-furan-3-ilamina en el último paso.

EM (m/e) = 432,3 [M+H⁺].

Ejemplo 41

15 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



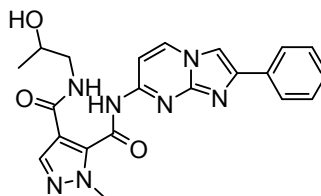
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-amino-propan-1-ol en el último paso.

EM (m/e) = 420,1 [M+H⁺].

20

Ejemplo 42

4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 1-amino-propan-2-ol en el último paso.

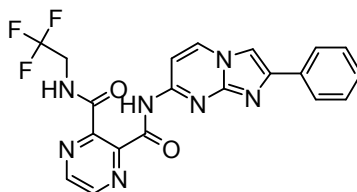
EM (m/e) = 420,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 43

2-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 3-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido pirazina-2,3-dicarboxílico

30



Paso 1: ácido 3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-pirazina-2-carboxílico

Se añaden la furo[3,4-b]pirazina-5,7-diona (736 mg, 4,9 mmoles) y la DMAP (58 mg, cat.) a una solución de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 1,00 g, 4,8 mmoles) en DMF (25 ml). Se calienta la mezcla a 78°C durante una noche y se enfría a t.amb. Se recoge el precipitado formado por filtración y se elimina el disolvente residual con vacío. El producto en bruto así obtenido (800 mg, 47%) se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

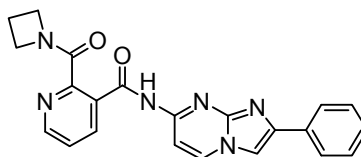
EM (m/e) = 361,3 [M+H⁺].

10 Paso 2: 2-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 3-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido pirazina-2,3-dicarboxílico
En un tubo sellable se disuelven el TBTU (75 mg, 0,23 mmoles), el ácido 3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-pirazina-2-carboxílico (70 mg, 0,19 mmoles) y la diisopropiltilamina (75 mg, 0,58 mmoles) en DMF (2 ml) y se agita a t.amb. durante 1 h. Se les añade la trifluoretilamina (23 mg, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se aísla el compuesto epigrafiado a partir de la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).

EM (m/e) = 442,2 [M+H⁺].

20 Ejemplo 44

2-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida



Paso 1: 3-clorocarbonil-piridina-2-carboxilato de metilo

Se disuelve el éster 2-metilo del ácido piridina-2,3-dicarboxílico (500 mg, 2,76 mmoles) en cloruro de tionilo (8,21 g, 68 mmoles) y se calienta a reflujo durante 4 h. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo con vacío. El producto en bruto obtenido (620 mg, pureza supuesta = 60%, rendimiento = 68%) se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 Paso 2: 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-(piridina-2-[carboxilato de metilo]-3-carbonil)-carbamoil]-piridina-2-carboxilato de metilo

Se añade lentamente el 3-clorocarbonil-piridina-2-carboxilato de metilo (620 mg, 3,1 mmoles) a una solución de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (paso 1, ejemplo 1, 470 mg, 2,2 mmoles) y trietilamina (566 mg) en diclorometano (7 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla con más diclorometano y se lava con agua. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (490 mg, 49%) a partir del residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 50:50 a 0:100).

EM (m/e) = 374,2 [M+H⁺].

Paso 3: ácido 3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-piridina-2-carboxílico

40 Se añade NaOH (3 N, 2,2 ml, 6,6 mmoles) a una solución del 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-(piridina-2-[carboxilato de metilo]-3-carbonil)-carbamoil]-piridina-2-carboxilato de metilo (1,18 g, 2,2 mmoles) en metanol/THF = 1:1 y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h. Se acidifica la mezcla a pH = 3 por adición de HCl (concentrado) y se evaporan los disolventes volátiles a presión reducida. Se añade agua a la suspensión obtenida y se agita la mezcla a t.amb. durante 15 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca con vacío. El producto así obtenido (290 mg, 37%) se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

EM (m/e) = 358,3 [M-H⁻].

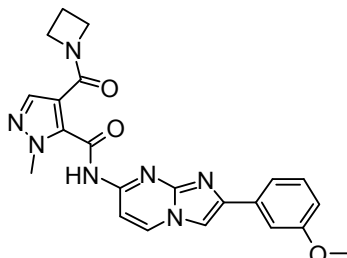
Paso 4: 2-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida

50 Se disuelven el TBTU (107 mg, 0,33 mmoles), el ácido 3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-piridina-2-carboxílico (70 mg, 0,19 mmoles) y la diisopropiltilamina (108 mg, 0,3 mmoles) en DMF (1 ml) y se agitan a t.amb. durante 30 min. Se les añade azetidina (48 mg, 0,84 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. De la mezcla reaccionante se aísla el compuesto epigrafiado (9 mg, 8%) por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5

de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).
EM (m/e) = 399,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 45

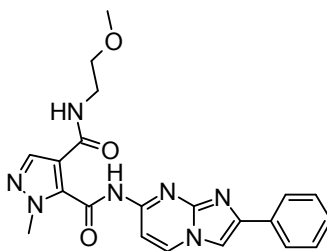
[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el primer paso. La 2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se puede obtener de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanonona.
EM (m/e) = 432,2 [M+H⁺].

15 Ejemplo 46

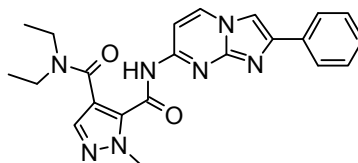
4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-metoxi-etilamina en el último paso.
EM (m/e) = 420,2 [M+H⁺].

Ejemplo 47

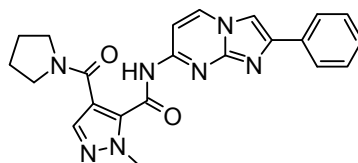
4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la dietilamina en el último paso.
EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

Ejemplo 48

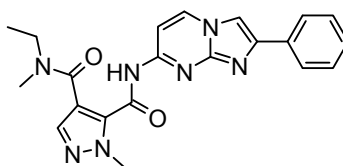
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la pirrolidina en el último paso.
EM (m/e) = 416,3 [M+H⁺].

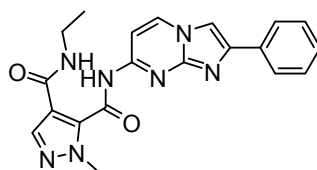
Ejemplo 49

4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



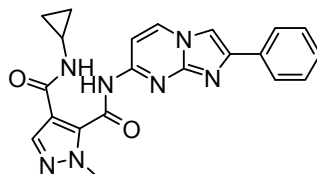
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la etilmetilamina en el último paso.
EM (m/e) = 404,4 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 50
4-etilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



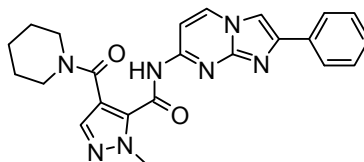
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la etilamina en el último paso.
EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

- 10 Ejemplo 51
4-ciclopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



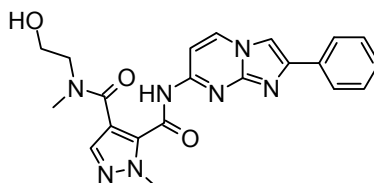
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la ciclopropilamina en el último paso.
EM (m/e) = 402,4 [M+H⁺].

- Ejemplo 52
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



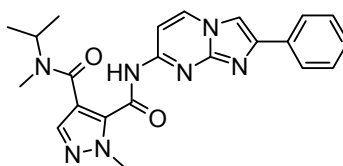
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la piperidina en el último paso.
EM (m/e) = 430,4 [M+H⁺].

- 25 Ejemplo 53
4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-metilamino-etanol en el último paso.
EM (m/e) = 420,2 [M+H⁺].

- 30 Ejemplo 54
4-(isopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



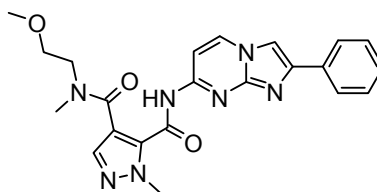
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la isopropil-metil-amina en el último paso.

EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 55

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

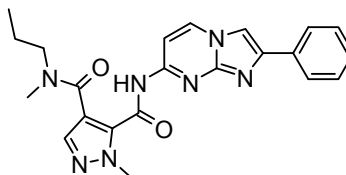


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la (2-metoxi-etil)-metil-amina en el último paso.

EM (m/e) = 434,4 [M+H⁺].

Ejemplo 56

15 4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



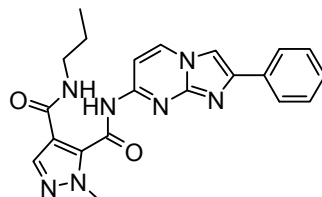
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la metil-propil-amina en el último paso.

EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

20

Ejemplo 57

3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-propilamida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



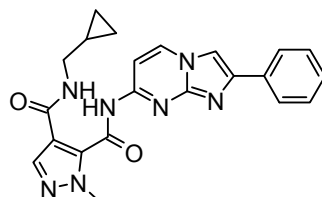
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la propilamina en el último paso.

EM (m/e) = 404,4 [M+H⁺].

25

Ejemplo 58

4-ciclopropilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

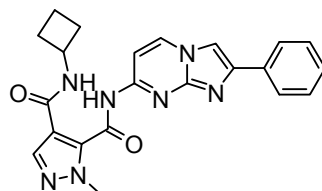


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la ciclopropilmetilamina en el último paso.

EM (m/e) = 416,4 [M+H⁺].

5 Ejemplo 59

4-ciclobutilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



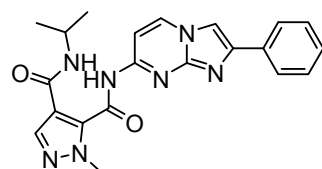
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la ciclobutilamina en el último paso.

EM (m/e) = 416,4 [M+H⁺].

10

Ejemplo 60

4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



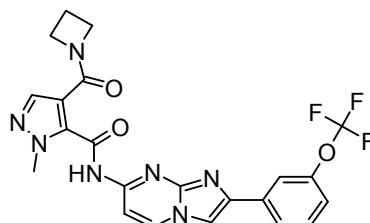
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la isopropilamina en el último paso.

EM (m/e) = 404,4 [M+H⁺].

15

Ejemplo 61

[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina. La 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se puede obtener de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-etanona.

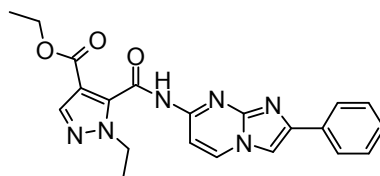
EM (m/e) = 486,3 [M+H⁺].

20

25

Ejemplo 62

1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoi)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Paso 1: 2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo

En atmósfera de argón se añaden el clorhidrato de hidrazina monohidratada (1,91 g, 28 mmoles) y HCl (del 36,5% en agua, 2,8 ml) a una solución del 2-dimetilaminometileno-3-oxo-succinato de dietilo (6,8 g, 28 mmoles) en etanol (100 ml). Se calienta la mezcla a 60°C (3 h). Se evapora el disolvente, se recoge el residuo en diclorometano y se lava (agua). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se evapora el disolvente y se aísla el compuesto epigrafiado (1,81 mg, 31%) a partir de la mezcla por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 60:40).

EM (m/e) = 383,3 [M+H⁺].

30

35

Paso 2: 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo

Se prepara de nuevo una solución de etanolato sódico disolviendo sodio (240 mg) en etanol (30 ml). Se disuelve el 2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (800 mg, 3,77 mmoles) en esta solución de etanolato sódico (11 ml), se agita a t.amb. durante 10 min y se le añade por goteo el yoduro de etilo (1,4 g, 9 mmoles). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a reflujo hasta que se consume el material de partida (1 h). Se evapora el disolvente, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava (agua). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentra y de la mezcla se aísla el compuesto epigrafiado (280 mg, 31%) por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 60:40). (El regioisómero 1-etil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo también se puede aislar y se puede distinguir del producto deseado por NOE-RMN-H¹.)

EM (m/e) = 241,1 [M+H⁺].

Paso 3: éster 4-etilo del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

Se suspende el 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dietilo (280 mg, 1,2 mmoles) en una solución de NaOH (0,5 M en agua, 2,8 ml) y se agita a t.amb. hasta que el análisis por HPLC indica que se ha consumido el material de partida (4 h). Se añade HCl (1 N, 1 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se concentran y de la mezcla se aísla el compuesto epigrafiado (200 mg, 81%) por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 60:40). EM (m/e) = 211,1 [M-H⁺].

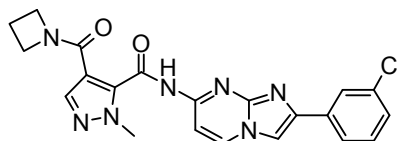
Paso 4: 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añaden el TBTU (1,1 g) y la diisopropiletilamina (1,1 g) a una solución del éster 4-etilo del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (610 mg) en DMF (7 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se añade la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 725 mg) a la solución ligeramente amarilla y se agita la mezcla a t.amb. durante un fin de semana. Se añade agua (15 ml) y se agita la mezcla durante 15 min más. Para la purificación se suspende el precipitado en DMF (5 ml) y agua (10 ml) y se filtra; se repite este proceso 4 veces. Se seca con vacío el compuesto epigrafiado así obtenido (150 mg, 13%).

EM (m/e) = 405,4 [M+H⁺].

Ejemplo 63

[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

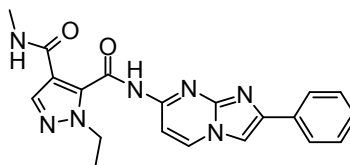


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el primer paso. La 2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se puede obtener de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-etanona.

EM (m/e) = 436,2 [M+H⁺].

Ejemplo 64

4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Paso 1: 5-(clorocarbonil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se reúnen el éster 4-etilo del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 62, paso 3, 1,47 g, 6,93 mmoles) y el cloruro de tionilo (19,0 g, 11,6 ml, 159 mmoles), formándose una solución ligeramente amarilla. Se agita a reflujo la mezcla reaccionante durante 5 h. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida y se elimina el cloruro de tionilo residual con vacío. Se emplea el compuesto epigrafiado (1,6 g, pureza estimada = 37%, rendimiento = 37%) en el paso siguiente sin más purificación.

EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

Paso 2: 1-etil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

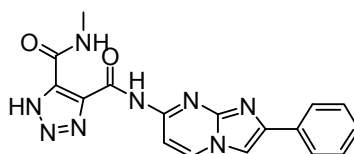
Se reúnen la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (ejemplo 1, paso 1, 648 mg, 3,08 mmoles) y la trietilamina (519 mg, 715 µl, 5,13 mmoles) con diclorometano (15 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se diluye el 5-(clorocarbonil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,6 g, 2,57 mmoles) en diclorometano y se añade por goteo a 0°C a la solución anterior. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de agua y se extrae el material con diclorometano (2 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 50 al 100% en heptano). El producto obtenido contiene la imida (se han añadido 2 cloruros ácidos a la amina) como

impureza, pero se emplea en el paso siguiente (donde el compuesto epigrafiado y la impureza dan el mismo producto). Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (510 mg, 49,1%).
EM (m/e) = 405,4 [M+H⁺].

- 5 Paso 3: 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
Se añade la metilamina (solución 2 N en metanol, 0,61 ml) a una solución del 1-etil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (33 mg) en THF (0,6 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente y se aísla el compuesto epigrafiado (16 mg, 50%) a partir del residuo por HPLC preparativa (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, duración = 7 min, caudal: 30 ml/min, gradiente: 0,0 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 0,5 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN; 4,5 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 6,9 min: mezcla 5/95 de H₂O/CH₃CN; 7 min: mezcla 95/5 de H₂O/CH₃CN).
10 EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 65

- 15 5-metilamida 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico

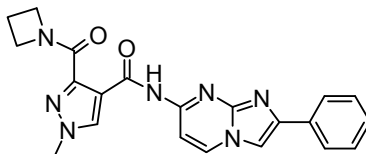


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 31 a partir del 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 26).
EM (m/e) = 363,2 [M+H⁺].

20

Ejemplo 66

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



- 25 Paso 1: 1-metil-4-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo
A 0°C se añade lentamente el anhídrido del ácido propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, al 50% en acetato de etilo, 7,4 ml, 2,5 eq.) a una solución de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (ejemplo 1, paso 1, 1,27 g, 6 mmoles), el éster 3-etilo del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico (1,00 g, 5 mmoles) y la etil-diisopropiletilamina (2,0 ml, 15 mmoles) en acetato de etilo (20 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y después a t.amb. durante 48 h. Se recoge la mezcla en acetato de etilo y se lava con agua. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH = 9 (NaOH) y se extraen con diclorometano. Se reúnen todas las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Del residuo se obtiene el compuesto epigrafiado (580 mg, 29%) por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20). (Se obtiene el éster 3-etilo del ácido (1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico por el método de Pérez y col., solicitud de patente española ES 493459).
30 EM (m/e) = 391,2 [M+H⁺].

35

Paso 2: ácido 1-metil-4-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico

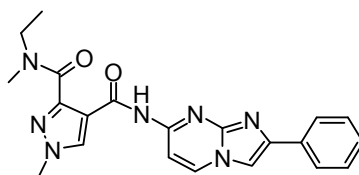
- Se añade NaOH (3N, 1,5 ml) a una solución del 1-metil-4-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (390 mg, 1,5 mmoles) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Se añade agua (10 ml) y se acidifica la mezcla (pH = 3) mediante la adición de HCl. Se agita la mezcla durante 30 min y se filtra. Se lava el precipitado obtenido con una pequeña cantidad de agua y se seca con vacío. El compuesto epigrafiado así obtenido (240 mg, 45%) es suficientemente puro para emplearse en el paso siguiente.
40 EM (m/e) = 363,3 [M+H⁺].

Paso 3: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir del ácido 1-metil-4-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico.
EM (m/e) = 402,3 [M+H⁺].

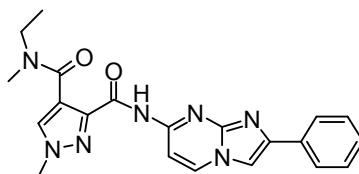
Ejemplo 67

- 50 3-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 66 a partir de la etil-metil-amina.
EM (m/e) = 404,2 [M+H⁺].

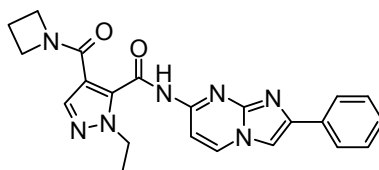
- 5 Ejemplo 68
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]-pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico



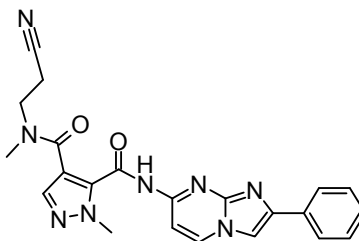
Se obtiene el compuesto epigrafiado como producto secundario de la obtención del compuesto del ejemplo 67, a través compuesto intermedio imida en el paso de la condensación final.

- 10 EM (m/e) = 404,2 [M+H⁺].

Ejemplo 69
(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico

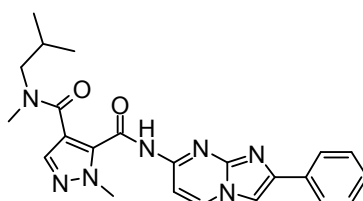


- 15 Paso 1: ácido 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 5, a partir del 1-etil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 56, paso 2).
EM (m/e) = 377,3 [M+H⁺].
- 20 Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir del ácido 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico.
EM (m/e) = 416,3 [M+H⁺].
- 25 Ejemplo 70
4-[(2-ciano-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



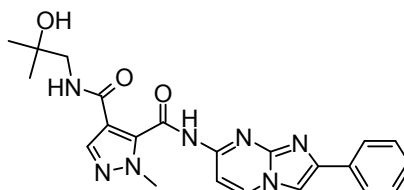
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir de la (2-ciano-etil)-metil-amina.
EM (m/e) = 429,3 [M+H⁺].

Ejemplo 71
4-(isobutil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



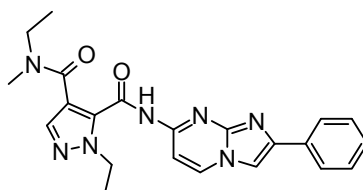
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir de la isobutil-metil-amina.
EM (m/e) = 432,4 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 72
4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



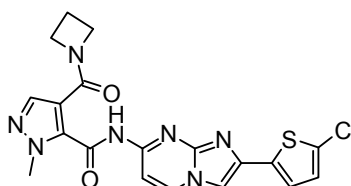
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir de la 2-hidroxi-2-metil-propil-amina.
EM (m/e) = 434,3 [M+H⁺].

Ejemplo 73
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



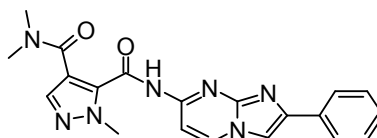
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 69, paso 2, a partir de la etil-metil-amina.
EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

- 20 Ejemplo 74
[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina. La 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se puede obtener de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona.
EM (m/e) = 442,2 [M+H⁺].

Ejemplo 75
4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

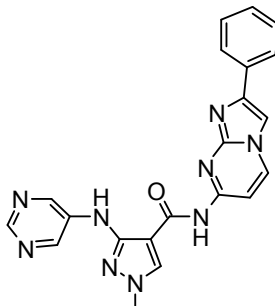


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso 6, a partir del clorhidrato de la dimetilamina.

EM (m/e) = 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 76

(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico



5

Paso 1: 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

En atmósfera de argón se añaden el acetato de paladio (II) (79 mg) y después el xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 256 mg) a una mezcla de la 5-bromo-piridina (2,0 g), el 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g), K₂CO₃ (2,2 g), agua (0,33 ml) y o-xileno (20 ml). Se calienta la mezcla a 140°C durante 17 h. Se enfría, se le añade diclorometano (50 ml), se filtra y se concentra con vacío. Del residuo se obtiene el compuesto epigrafiado (1,52 g, 69%) por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo).

10

EM (m/e) = 248,2 [M+H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

15

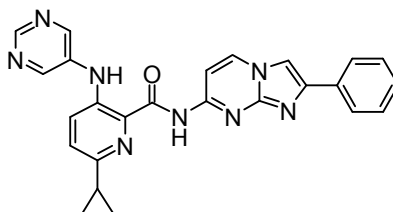
Se añade trimetil-aluminio (solución 2 M en tolueno, 0,3 ml) a una suspensión agitada de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 128 mg) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se añade en una porción el 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 mg) y se calienta la mezcla a 100°C durante 17 h. Se enfría, se añade agua (0,5 ml), pequeñas cantidades de metanol y diclorometano para obtener una solución casi clara. Se le añade algo de MgSO₄, se agita durante 15 min y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, del residuo se aísla el compuesto epigrafiado (23 mg, 28%) por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol) y se tritura (metanol).

20

EM (m/e) = 412,2 [M+H⁺].

Ejemplo 77

25 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico



Paso 1: 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo

En atmósfera de argón se añaden el acetato de paladio (II) (101 mg) y después el xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 325 mg) a una mezcla de la 5-bromo-piridina (2,5 g), el 3-amino-6-ciclopropil-piridina-2-carboxilato de etilo (2,32 g), K₂CO₃ (2,8 g), agua (0,43 ml) y o-xileno (30 ml). Se calienta la mezcla a 140°C durante 17 h. Se enfría, se le añade diclorometano (50 ml), se filtra y se concentra con vacío. Del residuo se obtiene el compuesto epigrafiado (2,59 g, 81%) por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo).

30

(El 3-amino-6-ciclopropil-piridina-2-carboxilato de etilo se puede obtener por el método de Georg Jaeschke y col., publicación de solicitud de patente US 2006 199960 (2006).)

35

EM (m/e) = 285,2 [M+H⁺].

Paso 2: (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico

Se añade el trimetil-aluminio (solución 2 M en tolueno, 0,26 ml) a una suspensión agitada de la 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (ejemplo 1, paso 1, 111 mg) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se le añade en una porción el 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo (50 mg) y se calienta la mezcla a 100°C durante 17 h. Se enfría, se le añade agua (0,5 ml), pequeñas cantidades de metanol y diclorometano para obtener una solución casi clara. Se añade algo de MgSO₄, se agita la mezcla durante 15 min y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, del residuo se aísla el compuesto epigrafiado (44 mg, 56%) por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol) y se tritura (metanol).

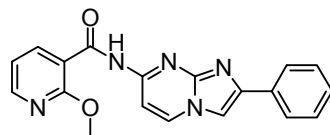
40

45

EM (m/e) = 449,2 [M+H⁺].

Ejemplo 78

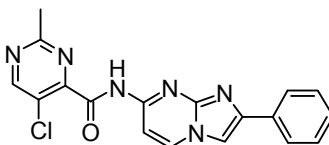
2-metoxi-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida



- 5 Se agita a 60°C durante 18 horas una mezcla de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (200 mg, 951 μ moles, 1,00 eq.), el ácido 2-metoxinicotínico (146 mg, 951 μ moles, 1,00 eq.), la diisopropiletilamina (369 mg, 498 μ l, 2,85 mmoles, 3 eq.) y el anhídrido propilfosfónico al 50 % en acetato de etilo (1,21 g, 1,12 ml, 1,9 mmoles, 2 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava 2 veces con agua y una vez con salmuera, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se aplica el material
- 10 en bruto sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo del 0 al 10% en metanol, obteniéndose la 2-metoxi-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)nicotinamida (36 mg, 11%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 346,1 (M+H+), p.f. = 225-226°C.

15 Ejemplo 79

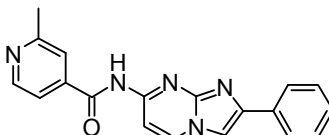
5-cloro-2-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)pirimidina-4-carboxamida



- 20 Se agita a 25°C durante 1 día una mezcla del ácido 5-cloro-2-metilpirimidina-4-carboxílico (100 mg, 0,579 mmoles), la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (146 mg, 0,695 mmoles, 1,2 eq.), la diisopropiletilamina (304 μ l, 1,74 mmoles, 3 eq.), el anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (854 μ l, 1,45 mmoles, 2,5 eq.) y tetrahidrofurano (6 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava 2 veces con agua, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando acetato de etilo al 100% como eluyente, obteniéndose la 5-cloro-2-metil-
- 25 N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)pirimidina-4-carboxamida (64 mg, 30,3%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 365,1 (M+H+), p.f. = >250°C.

Ejemplo 80

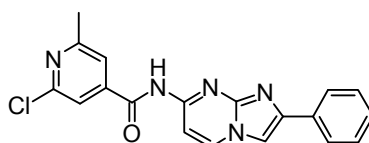
2-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)iso-nicotinamida



- 30 Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (156 mg, 0,766 mmoles, 1 eq.), el ácido 2-metilisonicotínico (116 mg, 0,842 mmoles, 1,1 eq.), anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (1,13 ml, 1,91 mmoles, 2,5 eq.), la etildiisopropilamina (0,535 ml, 3,06 mmoles, 4 eq.) y tetrahidrofurano (10 ml). Se mantiene la solución a reflujo durante 4 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo por cromatografía a través de un cartucho de 12 g de gel
- 35 de sílice RediSep empleando como eluyente diclorometano + 5 % de metanol se obtiene la 2-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)isonicotinamida (45 mg, 17,8%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 330,2 (M+H+), p.f. = 255-7°C.

40 Ejemplo 81

2-cloro-6-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)isonicotinamida

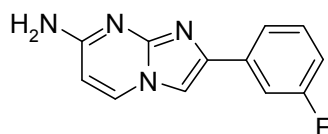


Se mantiene a reflujo durante 4 horas una mezcla de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (141 mg, 0,671 mmoles, 1 eq.), el ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (127 mg, 0,738 mmoles, 1,1 eq.), anhídrido propilfosfónico al 50 % en acetato de etilo (0,98 ml, 1,68 mmoles, 2,5 eq.), la etildiisopropilamina (0,47 ml, 2,68 mmoles, 4 eq.) y

- tetrahidrofurano (10 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, dos veces con agua, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo por cromatografía a través de un cartucho de 20 g de gel de sílice Silicycle empleando como eluyente el acetato de etilo se obtiene la 2-cloro-6-metil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-isonicotinamida (129 mg, 52,9%) en forma de sólido amarillo (crist. en heptano/acetato de etilo = 7/3). EM: m/e = 364,0 (M+H+), p.f. = 148-151°C.

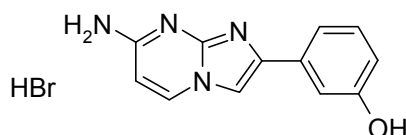
Compuestos intermedios de la fórmula 3, empleados en los ejemplos 82 - 111

2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina



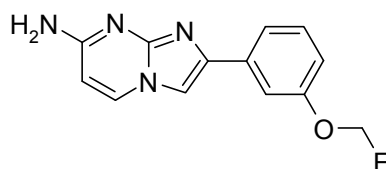
- 10 Se añade la 2-bromo-1-(3-fluorfenil)etanona (10,9 g, 50 mmoles) a una solución de la 2,4-diaminopirimidina (3,70 g, 34 mmoles) en acetona (185 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 6 h. Se filtra la suspensión enfriada y se lava el precipitado con acetona (50 ml). Se suspende de nuevo el sólido en agua (35 ml) y una solución acuosa de NH4OH (al 25%, 50 ml), se recoge en un papel de fibra de vidrio y se lava el líquido filtrado con H2O (75 ml). Se seca con vacío, se obtiene el producto (5,56 g, 72%) en forma de sólido amarillo.
- 15 EM (m/z) = 229,1 [M+H+].

bromhidrato del 3-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenol



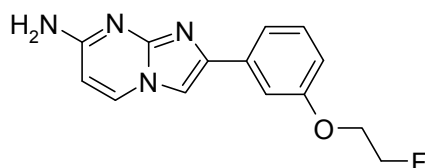
- 20 Se reúne la 2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (2,5 g, 10,4 mmoles; compuesto intermedio del ejemplo 45) con 25 ml de una solución acuosa de HBr (al 48%), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se mantiene a reflujo la mezcla reaccionante durante 48 h. Se enfría a t.amb., se le añade H2O y se filtra la suspensión marrón. Se lava el sólido con H2O y se seca a 40°C con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,75 g, 86%) en forma de sólido blanco.
- 25 EM (m/z) = 227,2 [M+H+].

2-(3-fluormetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-amina



- 30 En un tubo sellado se mezclan el bromhidrato del 3-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (260 mg, 0,85 mmoles) y la DMF (3 ml), formándose una solución marrón. Se disuelve el tolueno-4-sulfonato de fluometilo (249 mg, 1,22 mmoles; CAS n° 114435-86-8) en DMF y se añade a la solución anterior. Se añade Cs2CO3 (527 mg, 1,62 mmoles). En atmósfera de argón se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 9 h y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con H2O (30 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO4), se concentran con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (50 g de SiO2, DCM/MeOH/solución acuosa de NH3 = 140:10:1). Se obtiene el compuesto epigrafiado (105 mg, 48%) en forma de sólido amarillo.
- 35 EM (m/z) = 259,1 [M+H+].

2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina



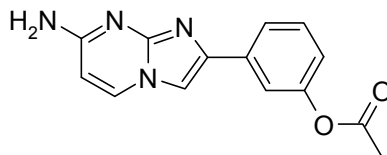
- 40 En un tubo sellado se mezclan el bromhidrato del 3-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (800 mg, 2,6 mmoles) y la DMF (4,0 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se le añaden el 1-bromo-2-fluoretano (476 mg, 3,75 mmoles) disuelto en DMF (4,0 ml) y también el Cs2CO3 (1,62 g, 4,97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 23 h. Se añade H2O (50 ml) a la mezcla reaccionante y se extrae el producto con EtOAc (3 x 40 ml).

Se seca con MgSO_4 , se filtra, se concentra con vacío y se purifica el producto en bruto (aceite anaranjado) por cromatografía flash (cartucho de 50 g de $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$, eluyente: de CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$), obteniéndose el compuesto epigrafiado (150 mg, 21%).

EM (m/z) = 273,1 [M+H+].

5

acetato de 3-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenilo



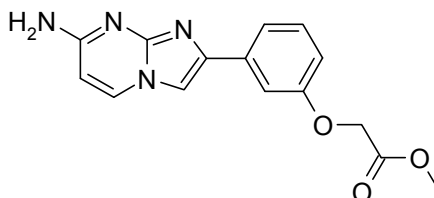
En un vial para microondas se introducen el bromhidrato del 3-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (500 mg, 1,63 mmoles), el anhídrido acético (199 mg, 185 μl , 1,95 mmoles) y piridina (5,00 ml). Se sella el vial y se calienta en el sintetizador de microondas a 120°C durante 15 min. Se añade H_2O a la mezcla reaccionante y se ajusta el pH alrededor de 7-8 por adición de una solución acuosa de NaHCO_3 al 10%. Se extrae el producto con CH_2Cl_2 , se evapora parcialmente el disolvente, se recoge el sólido formado y se purifica por cromatografía flash (cartucho de SiO_2 ; eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ / solución acuosa de $\text{NH}_3 = 140:10:1$). Sólido blanco (207 mg, 45%).

10

EM (m/z) = 269,1 [M+H+].

15

[3-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acetato de metilo



Se mezclan el bromhidrato de 3-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (100 mg, 0,33 mmoles) y la DMF (0,2 ml), formándose una suspensión ligeramente marrón. Se le añaden el 2-bromoacetato de metilo (55 mg, 0,36 mmoles) y el Cs_2CO_3 (424 mg, 1,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante en un tubo sellado a 65°C durante 2 h. Se vierte directamente la mezcla reaccionante en una columna y se aísla el producto por cromatografía flash (cartucho de $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$; eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:05$), obteniéndose el compuesto epigrafiado (57 mg, 58%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

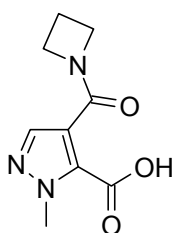
20

EM (m/z) = 299,1 [M+H+].

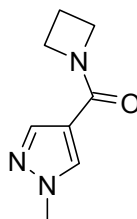
25

Compuestos intermedios ácido carboxílico empleados en los ejemplos 82 - 111

ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Paso 1: azetidina-1-il-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona



30

Se mezclan el ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles; CAS nº 5952-92-1) y la DMF (10,0 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden la Et_3N (2,41 g, 3,32 ml, 23,8 mmoles) y el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (TBTU, 2,8 g, 8,72 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se le añade azetidina (475 mg, 8,33 mmoles) y se continúa la agitación durante una noche. Se elimina parcialmente la DMF con alto vacío, se añaden al residuo H_2O y una solución acuosa de NaHCO_3 al 10% y se extrae el compuesto con EtOAc . Se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra con vacío y se

35

purifica el producto en bruto por cromatografía flash (cartucho de 50 g de SiO₂-NH₂; eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 95:05). Se aísla más producto de la fase acuosa por concentración total y una segunda cromatografía. Sólido blanco (971 mg, 74%).

EM (m/z) = 166,2 [M+H⁺].

5

Paso 2: ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

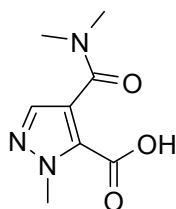
En atmósfera de N₂ se mezclan la azetidina-1-il(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona (467,2 mg, 2,83 mmoles) y el THF (10,0 ml), formándose una solución incolora. Se le añade la 1,1,4,7,7-pentametildietilenotriamina (539 mg, 650 µl, 3,11 mmoles), se enfría la solución a -78°C y se le añade por goteo el tBuLi 1,6 M en heptano (2,65 ml, 4,24 mmoles, 1,50 eq.). Se agita 30 min y se le añade cuidadosamente un exceso de hielo seco. Después de 5 min a -78°C se deja calentar la suspensión amarilla a t.amb. Se agita durante 1 h, se añade H₂O a la mezcla reaccionante y se realiza una extracción (CH₂Cl₂). Se acidifica la fase con H₂O empleando una solución 1 N de HCl y se extrae el ácido (CH₂Cl₂). Se seca con Na₂SO₄, se filtra, se concentra con vacío y se seca el producto con alto vacío. Sólido blanco mate (496 mg, 84%).

10

15 EM (m/z) = 210,1 [M+H⁺].

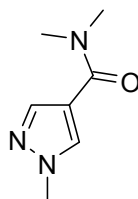
Los siguientes compuestos intermedios ácido carboxílico se obtienen de modo similar al ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico:

ácido 4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



20

Paso 1: N,N-1-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,00 g, 7,93 mmoles) y el clorhidrato de la dimetilamina (679 mg, 8,33 mmoles). Sólido blanco mate (1,12 g, 92%).

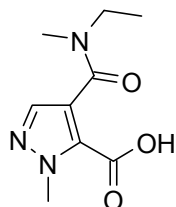
25 EM (m/z) = 154,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

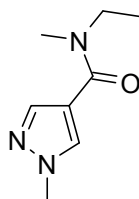
A partir de la N,N-1-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 1,96 mmoles). Sólido blanco (329 mg, 82%).

EM (m/z) = 198,1 [M+H⁺].

30 ácido 4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Paso 1: N-etil-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7,93 mmoles) y la N-metiletanamina (492 mg, 715 µl, 8,33 mmoles). Sólido blanco mate (995 mg, 75%).

35

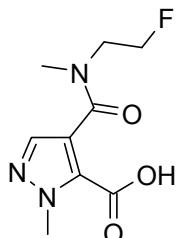
EM (m/z) = 168,1 [M+H+].

Paso 2: ácido 4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

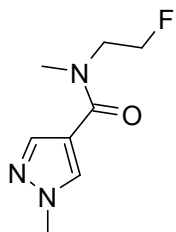
5 A partir de la N-etil-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (514,4 mg, 3,08 mmoles). Sólido ligeramente marrón (460 mg, 69%).

EM (m/z) = 212,1 [M+H+].

ácido 4-((2-fluoretil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



10 Paso 1: (2-fluor-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) y el clorhidrato de la 2-fluor-N-metil-etanamina (991 mg, 8,72 mmoles). Aceite amarillo (1,41 g, 92%).

EM (m/z) = 186,1 [M+H+].

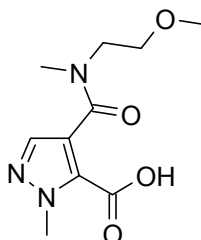
15

Paso 2: ácido 4-((2-fluoretil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

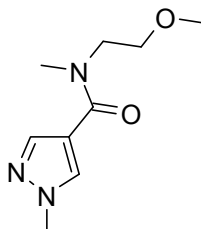
A partir de la (2-fluor-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,7 mmoles). Aceite viscoso ligeramente marrón (307 mg, 50%).

EM (m/z) = 230,2 [M+H+].

20 ácido 4-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Paso 1: N-(2-metoxietil)-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



25 A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3,96 mmoles) y la 2-metoxi-N-metiletanamina (389 mg, 4,36 mmoles). Líquido incoloro (580 mg, 74%).

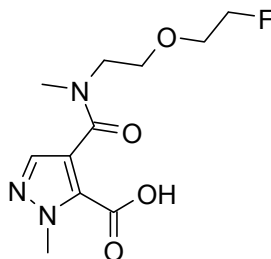
EM (m/z) = 198,2 [M+H+].

Paso 2: ácido 4-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

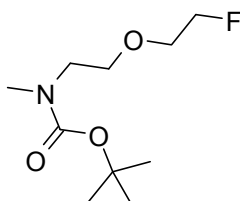
30 A partir de la N-(2-metoxietil)-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (550 mg, 2,79 mmoles). Sólido ceroso incoloro (590 mg, 88%).

EM (m/z) = 240,1 [M-H-].

ácido 4-((2-(2-fluoretoxi)etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

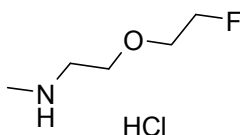


Paso 1: [2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-carbamato de tert-butilo



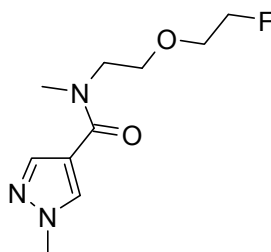
- 5 A una solución del (2-hidroxi-etil)-metil-carbamato de tert-butilo (CAS nº 57561-39-4; 2,50 g, 14,3 mmoles) en tolueno (35 ml) se le añaden KOH en polvo (2,8 g, 50 mmoles) y Bu₄NHSO₄ (0,97 mg, 2,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente y se calienta a 50°C mientras se le añade lentamente el 1-bromo-2-fluor-etano puro (2,72 g, 21,4 mmoles). Se sube la temperatura a 80°C y se mantiene durante 3-5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añade agua (50 ml) y se ajusta el pH a 7 con una solución 1 N de HCl. Se extrae con EtOAc (2 x 150 ml), se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto. Se somete el material en bruto a cromatografía de columna a través de gel de sílice con EtOAc:hexano (de 10:90 a 20:80), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido ligeramente amarillo (1,2 g, 38%). EM (m/z) = 122,0 [M-Boc+]; 166,2 [M-tBu+].

15 Paso 2: clorhidrato de la [2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amina



- 20 A una solución agitada del [2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-carbamato de tert-butilo (2,00 g, 0,05 mmoles) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se le añade por goteo a 0°C HCl 4 M en 1,4-dioxano (22,6 ml, 90 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se lava el material en bruto con hexano y se seca con vacío, obteniéndose el producto deseado, el clorhidrato de la [2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amina, en forma de sólido amarillo pálido (1,2 g, 84%). EM (m/z) = 122,0 [M+H+].

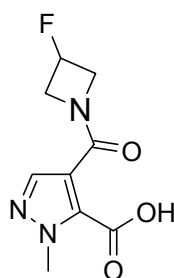
Paso 3: N-(2-(2-fluoretoxi)etil)-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



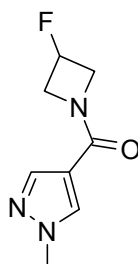
- 25 A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,00 g, 7,93 mmoles) y el clorhidrato de la [2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amina. Aceite ligeramente amarillo (1,82 g, 95%). EM (m/z) = 230,2 [M+H+].

30 Paso 4: ácido 4-((2-(2-fluoretoxi)etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

- A partir de la N-(2-(2-fluoretoxi)etil)-N-1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 2,18 mmoles). Aceite amarillo (448 mg, 88%). EM (m/z) = 272,1 [M-H-].
ácido 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Paso 1: (3-fluorazetidina-1-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona



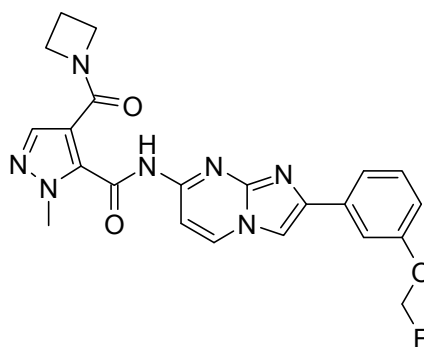
5 A partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) y el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (884 mg, 7,93 mmoles). Sólido blanco mate (597 mg, 41%).
EM (m/z) = 184,1 [M+H+].

Paso 2: ácido 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

10 A partir de la (3-fluorazetidina-1-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona (500 mg, 2,73 mmoles). Sólido blanco (352 mg, 57%).
EM (m/z) = 226,2 [M+H+].

Ejemplo 82

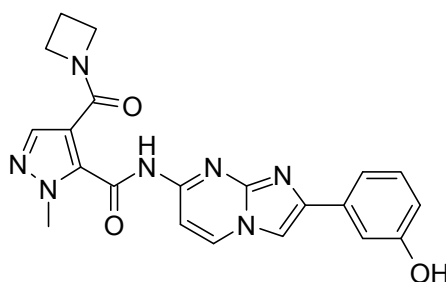
4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-(fluorometoxi)fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



15 Se mezclan la 2-(3-fluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina (100 mg, 0,387 μ moles) y el EtOAc (2,0 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se le añaden el ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (97 mg, 465 μ moles) y la DIPEA (300 mg, 406 μ l, 2,32 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se añade por goteo el anhídrido del ácido n-propilfosfónico, trímero cíclico (616 mg, 582 μ l, 968 μ moles). Se
20 agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min, se deja calentar y se agita a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% y se extrae con EtOAc (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (10 g de SiO₂; eluyente: de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 140:10:1). Se disuelve el material obtenido en CH₂Cl₂ y se precipita el producto con Et₂O, se filtra, se lava con Et₂O y se seca durante una noche con alto vacío.
25 Sólido amarillo (89 mg, 47%).
EM (m/z) = 450,2 [M+H+].

Ejemplo 83

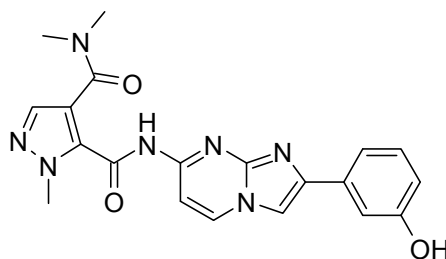
30 [2-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 5 Se mezclan el acetato de 3-(7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo (ejemplo 105; 25 mg, 54,4 μ moles), MeOH (0,7 ml), CH_2Cl_2 (0,2 ml) y H_2O , formándose una solución amarilla. Se le añade NaHCO_3 (4,57 mg, 54,4 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se filtra el precipitado sólido ligeramente amarillo y se lava con MeOH y H_2O . Se seca durante una noche con alto vacío, obteniéndose el producto (13 mg, 56%) en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM (m/z) = 418,2 [M+H+].

Ejemplo 84

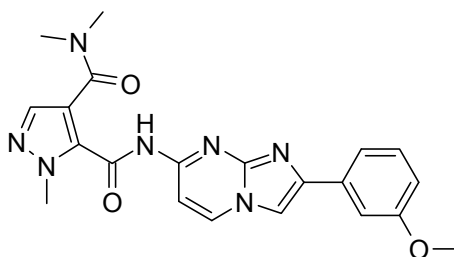
- 10 4-dimetilamida 3-[[2-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 15 Se mezclan el acetato de 3-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo (ejemplo 93, 46,7 mg, 104 μ moles) y el MeOH (1,5 ml) y H_2O , formándose una solución amarilla. Se le añade NaHCO_3 (8,77 mg, 0,75 ml, 104 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante a pH 7 con una solución 0,1 N de HCl, se evaporan los disolventes a sequedad y se purifica el residuo por dos cromatografías flash sucesivas (cartucho de 10 g de SiO_2 ; eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{solución acuosa de NH}_3 = 140:10:1$; cartucho de 10 g de $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$; eluyente: CH_2Cl_2). Sólido ligeramente amarillo (18 mg, 42%).
EM (m/z) = 406,3 [M+H+].

Ejemplo 85

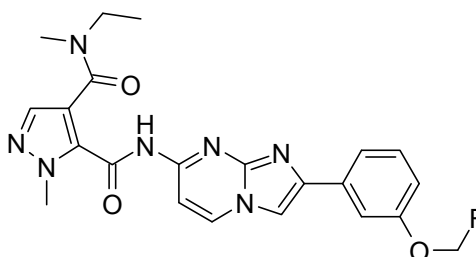
- 20 4-dimetilamida 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 416 μ moles) y el ácido 4-(dimetil-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (98,5 mg, 499 μ moles). Sólido amarillo (86 mg, 48%).
EM (m/z) = 420,2 [M+H+].

Ejemplo 86

- N-4-etil-N-5-(2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

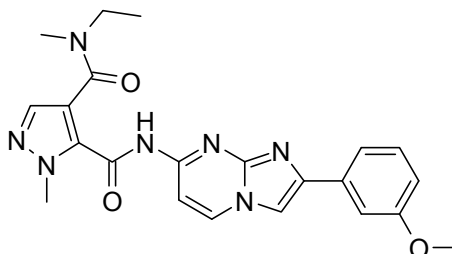


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-amina (67,0 mg, 259 μ moles) y el ácido 4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (65,8 mg, 311 μ moles). Sólido amarillo (24 mg, 20%).

5 EM (m/z) = 452,2 [M+H+].

Ejemplo 87

N-4-etil-N-5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N-4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

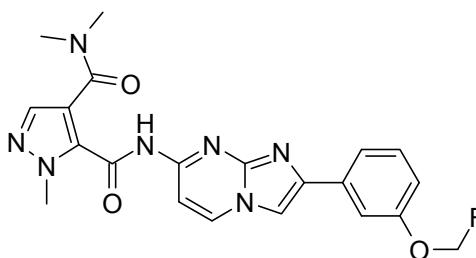


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (65 mg, 271 μ moles) y el ácido 4-(etil-(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (68,6 mg, 325 μ moles). Sólido blanco mate (72 mg, 60%).

EM (m/z) = 434,9 [M+H+].

Ejemplo 88

4-dimetilamida 3-([2-(3-fluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

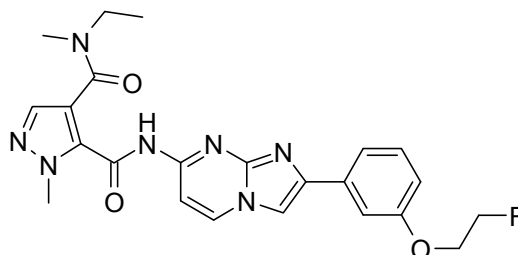


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-amina (105 mg, 407 μ moles) y el ácido 4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (96,2 mg, 488 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (114 mg, 64%).

EM (m/z) = 438,2 [M+H+].

Ejemplo 89

25 4-(etil-metil-amida) 3-([2-(3-(2-fluor-etoxi)-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



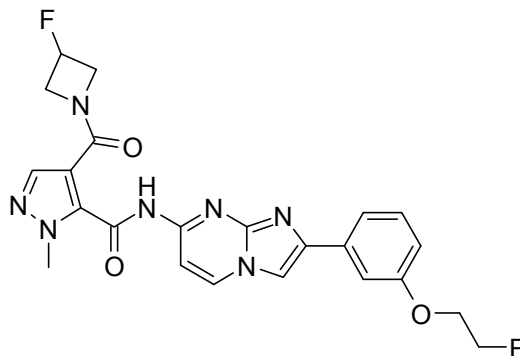
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 367 μ moles) y el ácido 4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (93,1 mg, 441 μ moles). Sólido amarillo (49 mg, 29%).

EM (m/z) = 466,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 90

{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il}-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

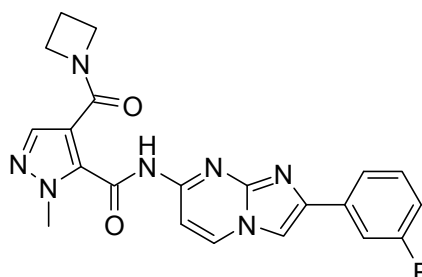


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (120 mg) y el ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 440 μ moles). Sólido ligeramente marrón (132 mg, 60%).

EM (m/z) = 482,2 [M+H⁺].

15 Ejemplo 91

[2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

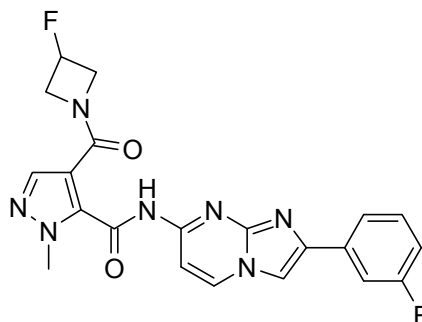


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (91,7 mg, 438 μ moles) y la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 438 μ moles). Sólido amarillo (6,5 mg, 3,5%).

EM (m/z) = 420,1 [M+H⁺].

Ejemplo 92

25 [2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

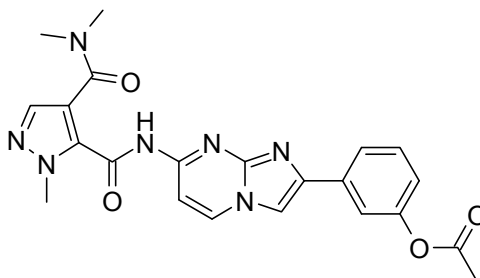


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg) y el ácido 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 440 μ moles). Sólido amarillo (76 mg, 39%).

EM (m/z) = 438,1 [M+H⁺].

Ejemplo 93

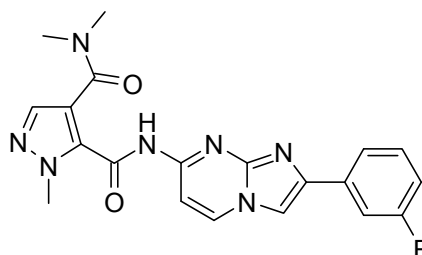
acetato de 3-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82, paso 3, a partir del ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (paso 2, ejemplo 85; 44,1 mg, 224 μ moles) y el acetato de 3-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenilo (50 mg, 186 μ moles). Rendimiento: 53 mg (60%). Sólido amarillo.
EM (m/z) = 448,2 [M+H+].

Ejemplo 94

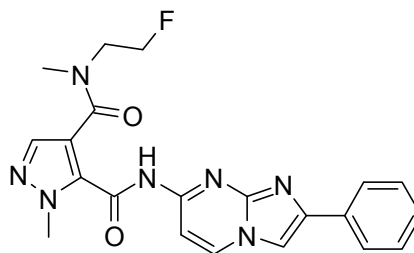
- 10 4-dimetilamida 3-[(2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (95 mg, 416 μ moles) y el ácido 4-(dimetil-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (98,5 mg, 500 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (31,9 mg, 19%).
EM (m/z) = 408,1 [M+H+].

Ejemplo 95

4-[(2-(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

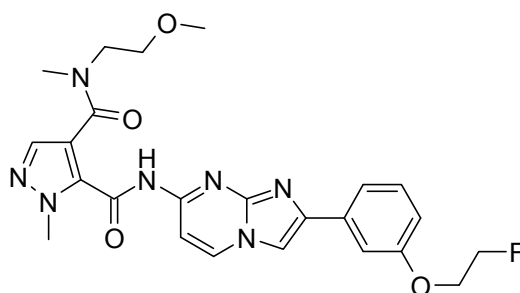


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (90 mg, 428 μ moles) y el ácido 4-((2-fluoretil)(metil)-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (118 mg, 514 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (60 mg, 31%).
EM (m/z) = 422,2 [M+H+].

25

Ejemplo 96

3-((2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida) 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

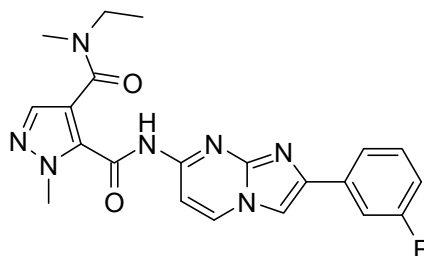


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 367 μ moles) y el ácido 4-[(2-metil-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (106 mg, 441 μ moles). Sólido amarillo (6,7 mg, 3,1%).

5 EM (m/z) = 496,2 [M+H+].

Ejemplo 97

4-(etil-metil-amida) 3-[[2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

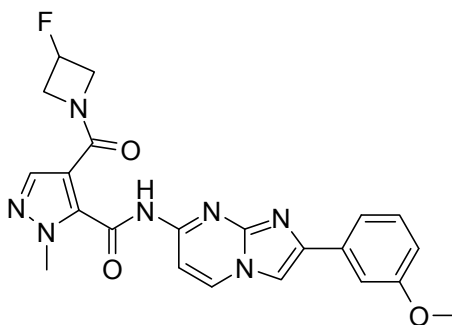


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 438 μ moles) y el ácido 4-(etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (111 mg, 526 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (7,2 mg, 3,9%).

EM (m/z) = 422,2 [M+H+].

15 Ejemplo 98

[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

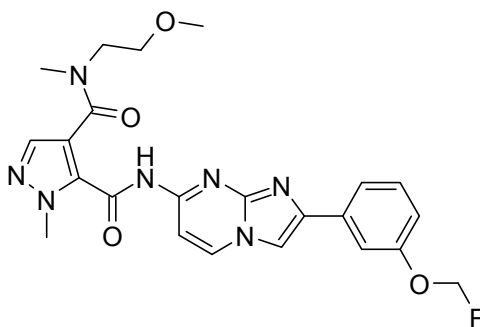


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del ácido 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 440 μ moles) y la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (106). Sólido amarillo (142 mg, 72%).

EM (m/z) = 450,2 [M+H+].

Ejemplo 99

25 3-[[2-(3-fluormetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

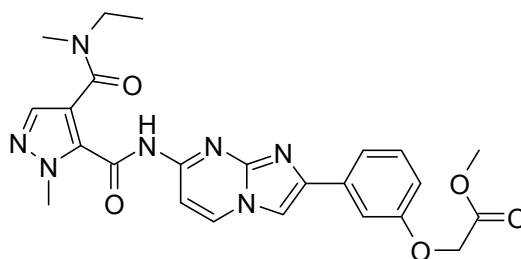


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 387 μ moles) y el ácido 4-[(2-metil-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (112 mg, 465 μ moles). Sólido amarillo (41 mg, 20%).

5 EM (m/z) = 482,3 [M+H⁺].

Ejemplo 100

[3-(7-[[4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acetato de metilo



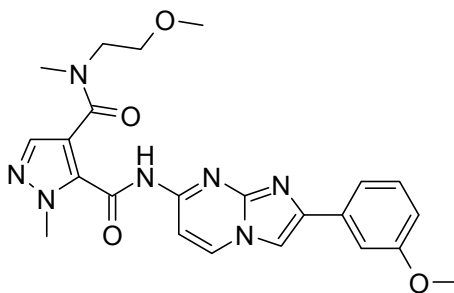
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del 2-(3-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenoxi)acetato de metilo (105 mg, 352 μ moles) y el ácido 4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (74,3 mg, 352 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (30 mg, 16%).

EM (m/z) = 492,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 101

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

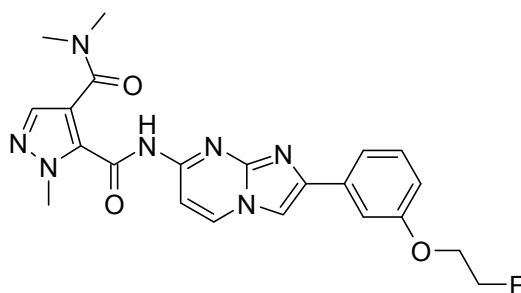


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 416 μ moles) y el ácido 4-[(2-metil-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (120 mg, 499 μ moles). Sólido ligeramente amarillo (79 mg, 38%).

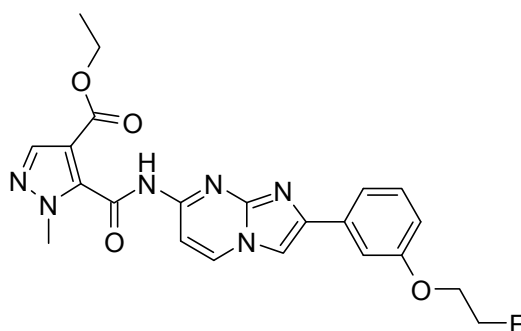
EM (m/z) = 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 102

4-dimetilamida 3-([2-(3-(2-fluor-etoxi)-fenil)-imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

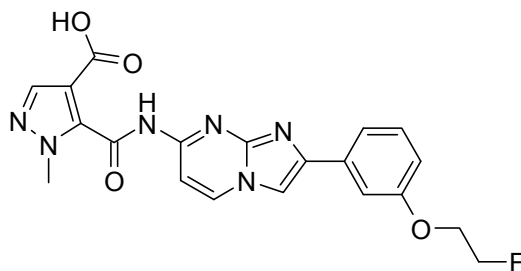


Paso 1: 5-{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]-pirimidin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



5 Se mezclan la 2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo[1,2-a]-pirimidin-7-amina (1 eq.) y el EtOAc (7,50 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se le añaden el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1 eq.) y la DIPEA (6 eq.). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo el anhídrido del ácido n-propilfosfónico, trímero cíclico (1,17 g, 1,1 ml, 1,84 mmoles, 2,50 eq.). Se agita a 0°C durante 30 min, se agita la mezcla reaccionante y se deja calentar a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante (solución amarilla) sobre 50 ml de EtOAc y se extrae con H₂O (1 x 30 ml). Se vuelve a extraer la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 30 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido amarillo (207 mg). Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, CH₂Cl₂ a 50% CH₂Cl₂/MeOH/solución acuosa de NH₃ = 140:10:1). Sólido amarillo (332 mg, 31%).
10 EM (m/z) = 453,2 [M+H+].
15

Paso 2: ácido 5-{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



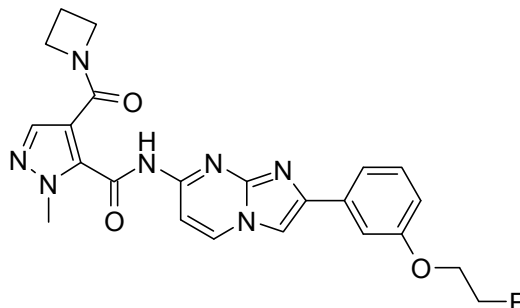
20 Se mezclan el 5-(2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 221 μmoles), etanol (0,570 ml) y THF (0,570 ml), formándose una solución amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h. Se añade H₂O a la suspensión y después HCl 1 N hasta que la mezcla sea ácida (pH = 3). Se agita la suspensión durante 30 min y se filtra la mezcla reaccionante. Se elimina el disolvente residual con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (73 mg, 78%).
EM (m/z) = 425,2 [M+H+].

25 Paso 3: 4-dimetilamida 3-({2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

30 Se mezclan el clorhidrato de la dimetilamina (5,76 mg, 70,7 μmoles) y el EtOAc (0,700 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden el ácido 5-(2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (30,0 mg, 70,7 μmoles) y la DIPEA (54,8 mg, 74,1 μl, 424 μmoles). Se enfría la suspensión ligeramente amarilla a 0°C y se le añade por goteo el anhídrido del ácido n-propilfosfónico, trímero cíclico (112 mg, 177 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min, se agita y se deja calentar a t.amb. durante una noche. Se diluye con H₂O y se extrae el producto con EtOAc. Se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose el producto en bruto. Por purificación mediante CCF preparativa (gel de sílice, 1,0 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 140:10:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,5 mg, 23%) en forma de sólido amarillo.
EM (m/z) = 452,2 [M+H+].

Ejemplo 103

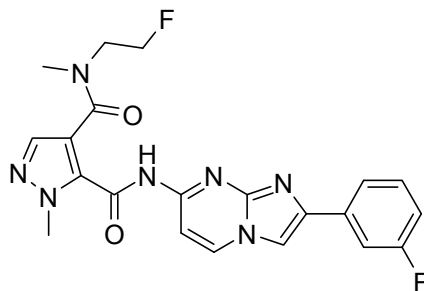
{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102 a partir de la 2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina. Sólido amarillo.
EM (m/z) = 464,3 [M+H+].

10 Ejemplo 104

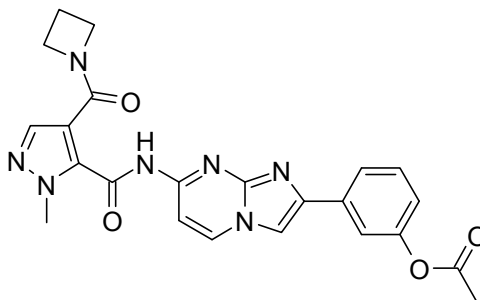
4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (99 mg, 436 μ moles) y el ácido 4-((2-fluor-etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 436 μ moles). Sólido amarillo (37 mg, 17%).
EM (m/z) = 440,2 [M+H+].

Ejemplo 105

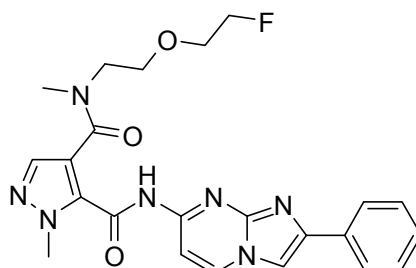
- 20 acetato de 3-(7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82, paso 3, a partir del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (156 mg, 746 μ moles) y el acetato de 3-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-fenilo (200 mg, 746 μ moles). Rendimiento: 158 mg (42%). Espuma amarilla.
EM (m/z) = 459,2 [M+H+].

Ejemplo 106

4-[[2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

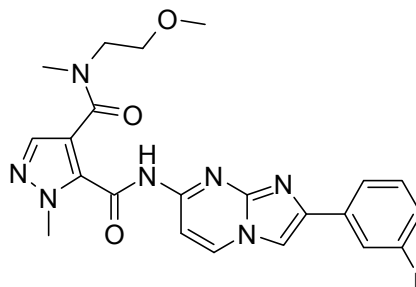


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (77, 366 μ moles) y el ácido 4-((2-(2-fluoretoxi)etil)-(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 366 μ moles). Espuma ligeramente amarilla (15 mg, 8,1%).

5 EM (m/z) = 466,2 [M+H+].

Ejemplo 107

3-{{2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



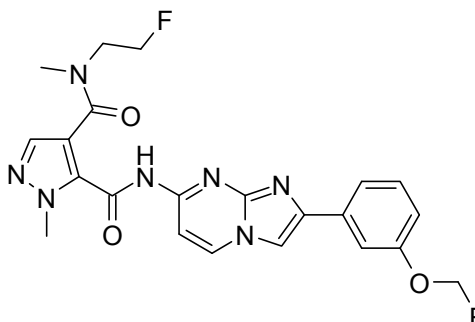
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 438 μ moles) y el ácido 4-[(2-metil-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (127 mg, 526 μ moles). Sólido amarillo (17 mg, 8%).

EM (m/z) = 452,2 [M+H+].

15

Ejemplo 108

4-[(2-(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-{{2-(3-fluormetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

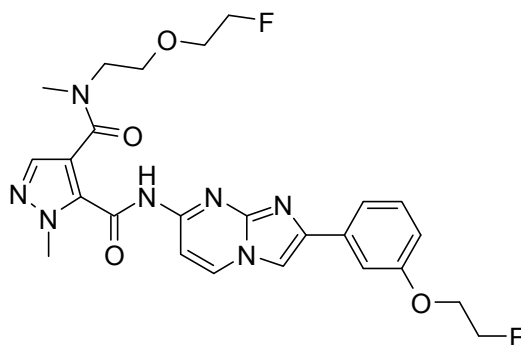


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del ácido 4-((2-fluoretil)(metil)-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (89 mg, 387 μ moles) y la 2-(3-(fluormetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 387 μ moles). Sólido amarillo (4,7 mg, 2%).

EM (m/z) = 470,1 [M+H+].

Ejemplo 109

4-{{2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amida} 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

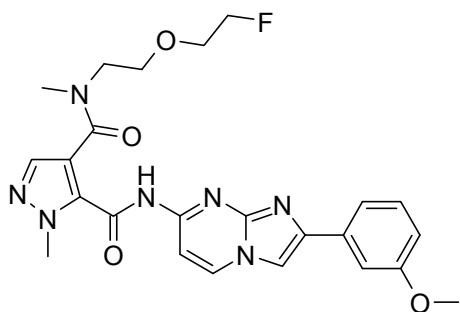


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-(2-fluoretoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (100, 366 μ moles) y el ácido 4-((2-(2-fluoretoxi)etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 366 μ moles). Espuma ligeramente amarilla (18 mg, 9%).

5 EM (m/z) = 528,2 [M+H+].

Ejemplo 110

4-[[2-(2-fluor-etoxi)-etil]-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



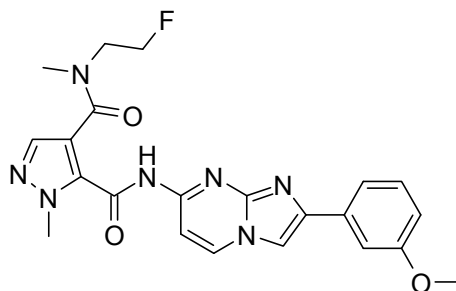
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (88, 366 μ moles) y el ácido 4-((2-(2-fluor-etoxi)etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 366 μ moles). Espuma ligeramente amarilla (36 mg, 19%).

EM (m/z) = 496,2 [M+H+].

15

Ejemplo 111

4-[[2-(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

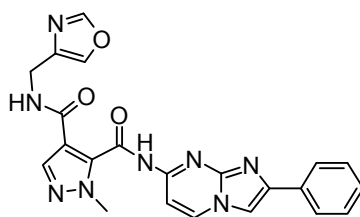


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir de la 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (105, 436 μ moles) y el ácido 4-((2-fluor-etil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 436 μ moles). Sólido coloreado (17 mg, 9%).

EM (m/z) = 452,2 [M+H+].

Ejemplo 112

1-metil-N4-(oxazol-4-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



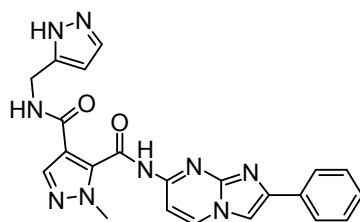
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando C-oxazol-4-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 113

N4-((1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



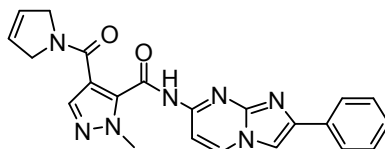
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando C-(2H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 442,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 114

4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



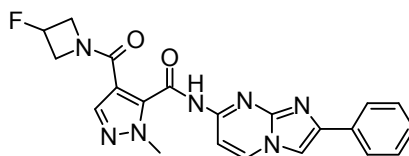
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2,5-dihidro-1H-pirrol en el último paso.

EM (m/e) = 414,3 [M-H⁺].

15

Ejemplo 115

4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



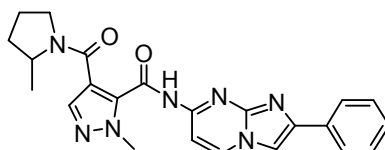
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando 3-fluor-azetidina en el último paso.

EM (m/e) = 420,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 116

1-metil-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



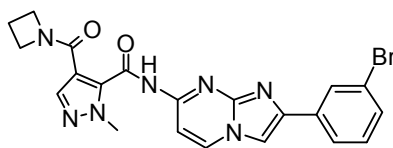
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando 2-metil-pirrolidina en el último paso.

EM (m/e) = 430,3 [M+H⁺].

30

Ejemplo 117

4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-bromofenil)imidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

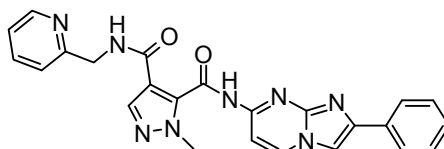


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-bromo-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el paso 4. La 2-(3-bromo-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se obtiene de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)-etanova.

5 EM (m/e) = 480,2 [M+H⁺].

Ejemplo 118

1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

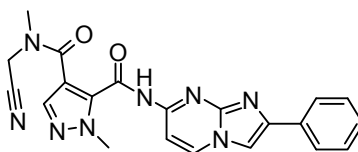


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-piridin-2-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 453,2 [M+H⁺].

Ejemplo 119

15 N4-(cianometil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



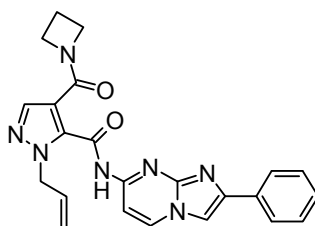
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando metilamino-acetonitrilo en el último paso.

EM (m/e) = 415,3 [M+H⁺].

20

Ejemplo 120

1-alil-4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

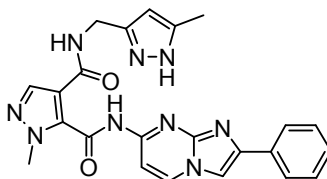


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 64 a partir del éster de 4-etilo del ácido 2-alil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (paso 1) y la azetidina (paso 2). Se obtiene el éster 4-etilo del ácido 2-alil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico de modo similar al ejemplo 62, empleando bromuro de alilo en el paso 2.

EM (m/e) = 428,3 [M+H⁺].

Ejemplo 121

30 1-metil-N4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

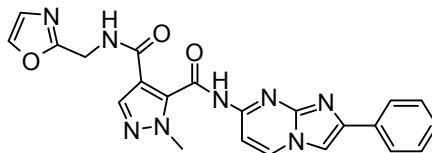


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 456,4 [M+H⁺].

Ejemplo 122

1-metil-N4-(oxazol-2-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

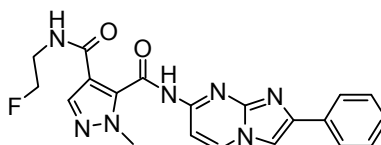


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-oxazol-2-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

10 Ejemplo 123

N4-(2-fluoretil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

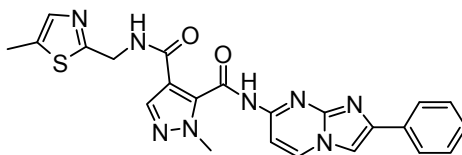


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-fluor-etilamina en el último paso.

EM (m/e) = 408,3 [M+H⁺].

Ejemplo 124

1-metil-N4-((5-metiltiazol-2-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

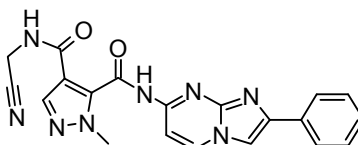


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-metil-tiazol-2-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 473,2 [M+H⁺].

Ejemplo 125

N4-(cianometil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

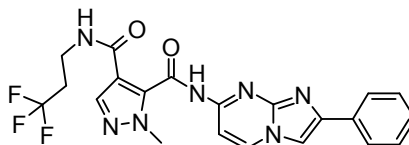


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando amino-acetonitrilo en el último paso.

EM (m/e) = 401,3 [M+H⁺].

Ejemplo 126

30 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

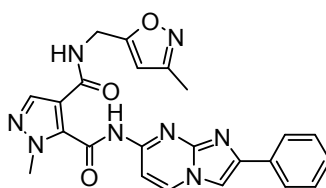


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 3,3,3-trifluor-propilamina en el último paso.

EM (m/e) = 458,2 [M+H⁺].

Ejemplo 127

1-metil-N4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



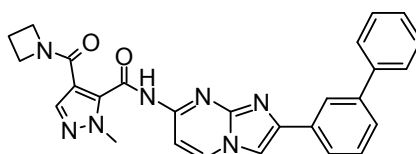
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(3-metil-isoxazol-5-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 457,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 128

4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(bifenil-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

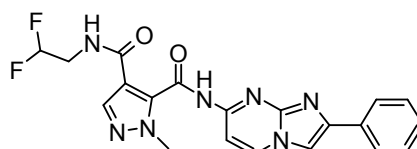


En atmósfera de argón y en un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan la 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (85 mg, 177 μ moles, 1,00 eq., ejemplo 117), el ácido fenilborónico (43,2 mg, 354 μ moles, 2 eq.), el complejo de diclorometano y dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (14,5 mg, 17,7 μ moles, 0,1 eq.), carbonato potásico (73,4 mg, 531 μ moles, 3 eq.), DMF (2 ml) y agua (0,2 ml), formándose una solución marrón. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. El análisis HPLC-EM indica que la conversión es completa. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de agua y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se añaden 2 ml de metanol y el producto deseado cristaliza. Se filtra la suspensión y se lava con 0,5 ml de MeOH. Se elimina el disolvente residual con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (42 mg, 49,7%). La 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida se obtiene de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2-(3-bromo-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina en el primer paso. La 2-(3-bromo-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamina se puede obtener de modo similar al ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-bromo-1-(3-bromo-fenil)-etanona.

EM (m/e) = 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 129

N4-(2,2-difluoretil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



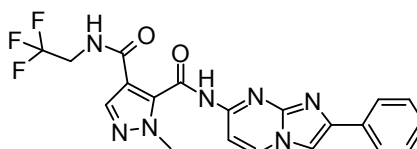
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2,2-difluor-etilamina en el último paso.

EM (m/e) = 426,1 [M+H⁺].

30

Ejemplo 130

1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



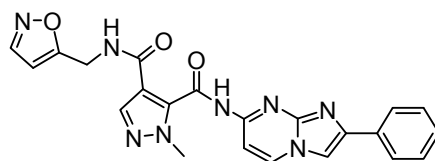
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 2,2,2-trifluor-etilamina en el último paso.

EM (m/e) = 444,2 [M+H⁺].

35

Ejemplo 131

N4-(isoxazol-5-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



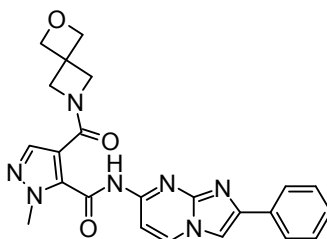
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-isoxazol-5-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 443,4 [M+H⁺].

5

Ejemplo 132

1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



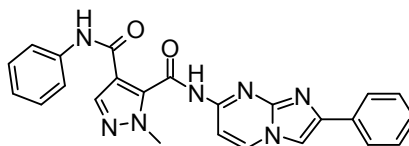
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano en el último paso.

EM (m/e) = 444,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 133

1-metil-N4-fenil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



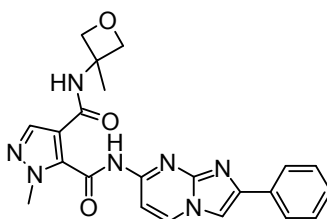
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la anilina en el último paso.

EM (m/e) = 438,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 134

1-metil-N4-(3-metiloxetan-3-il)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



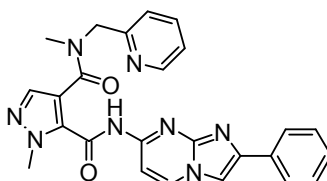
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 3-metil-oxetan-3-ilamina en el último paso.

EM (m/e) = 432,3 [M+H⁺].

25

Ejemplo 135

N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



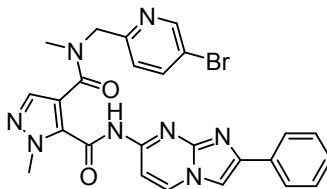
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la metil-piridin-2-ilmetil-amina en el último paso.

EM (m/e) = 467,3 [M+H⁺].

30

Ejemplo 136

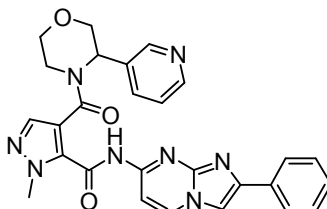
N4-((5-bromopiridin-2-il)metil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la (5-bromo-piridin-2-il)metil-amina en el último paso.
EM (m/e) = 547,1 [M+H⁺].

10 Ejemplo 137

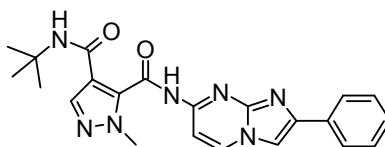
1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(3-(piridin-3-il)morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la 3-piridin-3-il-morfolina en el último paso.
EM (m/e) = 509,4 [M+H⁺].

Ejemplo 138

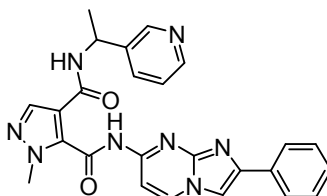
N4-tert-butil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la tert-butilamina en el último paso.
EM (m/e) = 418,3 [M+H⁺].

Ejemplo 139

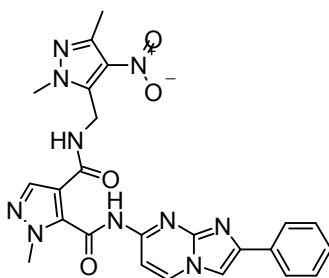
1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la metil-(1-piridin-3-il-etil)-amina en el último paso.
EM (m/e) = 467,3 [M+H⁺].

Ejemplo 140

- 30 N4-((1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



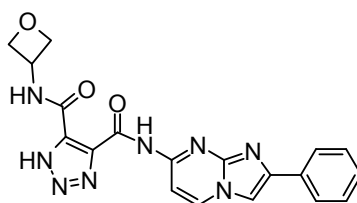
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(2,5-dimetil-4-nitro-2H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 515,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 141

N5-(oxetan-3-il)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida



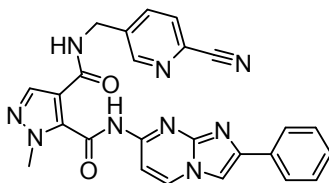
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la oxetan-3-ilamina en el último paso.

EM (m/e) = 405,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 142

N4-((6-cianopiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



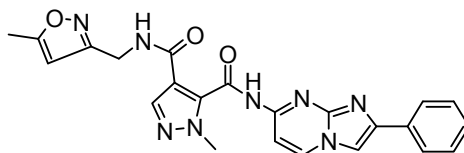
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 5-aminometil-piridina-2-carbonitrilo en el último paso.

EM (m/e) = 490,3 [M+H⁺].

15

Ejemplo 143

1-metil-N4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



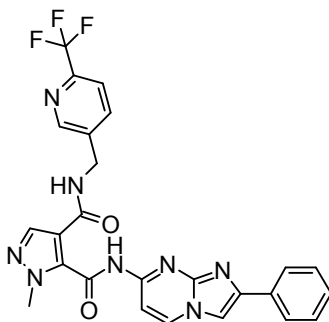
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 457,3 [M+H⁺].

25

Ejemplo 144

1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



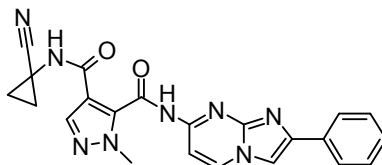
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 521,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 145

N4-(1-cianociclopropil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



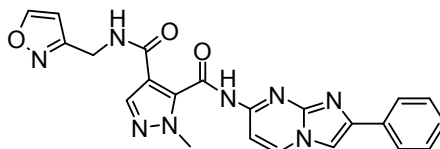
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo en el último paso.

EM (m/e) = 427,2 [M+H⁺].

10

Ejemplo 146

N4-(isoxazol-3-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



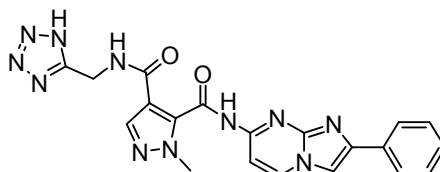
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-isoxazol-3-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 443,3 [M+H⁺].

15

Ejemplo 147

N4-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



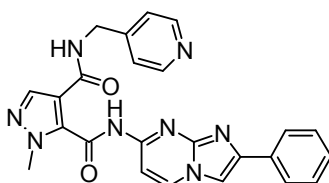
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(1H-tetrazol-5-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 444,4 [M+H⁺].

25

Ejemplo 148

1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

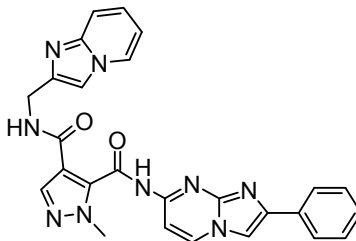


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-piridin-4-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 453,3 [M+H⁺].

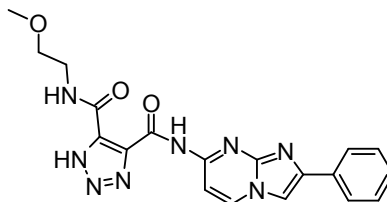
5 Ejemplo 149

N4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Ejemplo 150

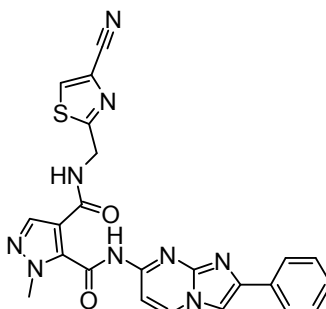
N5-(2-metoxietil)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida



10

Ejemplo 151

N4-((4-cianotiazol-2-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



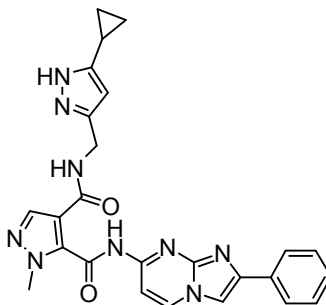
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-aminometil-tiazol-4-carbonitrilo en el último paso.

EM (m/e) = 484,3 [M+H⁺].

Ejemplo 152

N4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



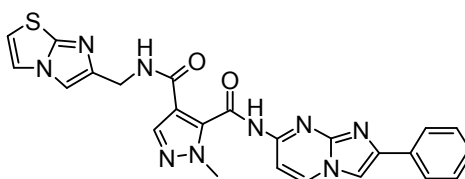
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 456,4 [M+H⁺].

25 Ejemplo 153

N4-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

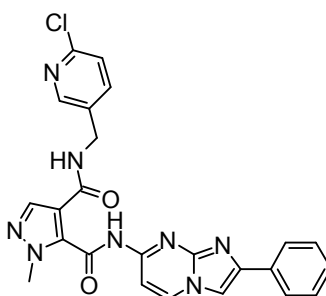


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 498,4 [M+H⁺].

5

Ejemplo 154

N4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

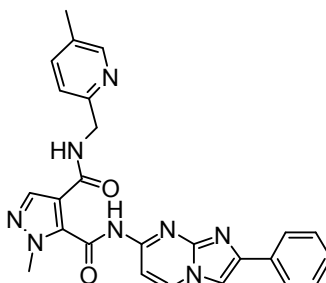


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(6-cloro-piridin-3-il)-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 487,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 155

1-metil-N4-((5-metilpiridin-2-il)metil)-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

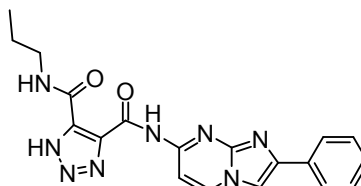


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-metil-piridin-2-il)-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 467,3 [M+H⁺].

15

Ejemplo 156

N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N5-propil-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida

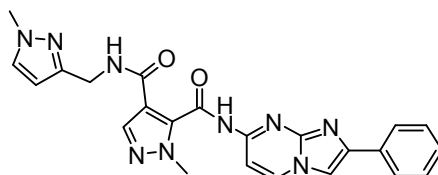


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, empleando la propilamina en el último paso.
EM (m/e) = 391,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 157

1-metil-N4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

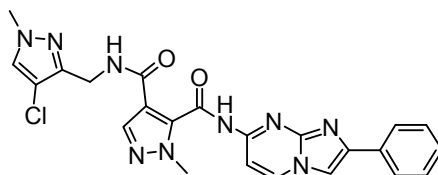


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 456,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 158

N4-((4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

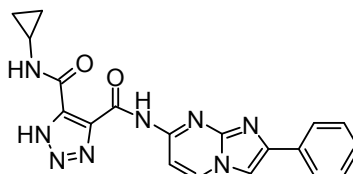


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 490,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 159

N5-ciclopropil-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida

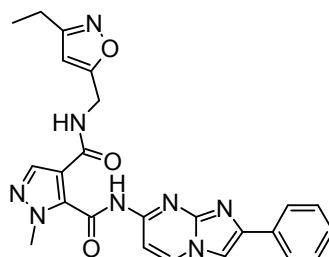


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, empleando la ciclopropilamina en el último paso.
EM (m/e) = 391,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 160

N4-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

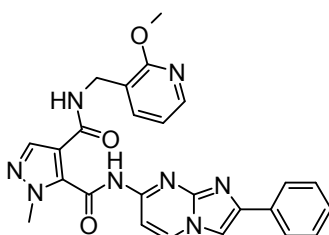


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(3-etil-isoxazol-5-il)-metilamina en el último paso.
EM (m/e) = 471,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 161

N4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



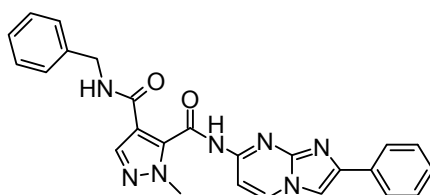
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(2-metoxi-piridin-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 483,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 162

N4-bencil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



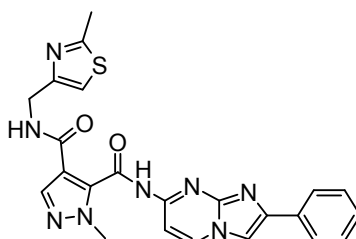
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la bencilamina en el último paso.

EM (m/e) = 452,2 [M+H⁺].

10

Ejemplo 163

1-metil-N4-((2-metiltiazol-4-il)metil)-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



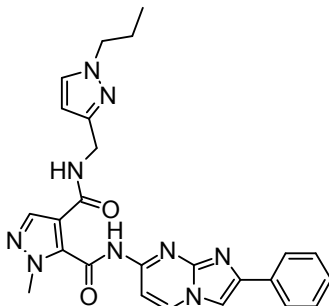
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(2-metil-tiazol-4-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 473,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 164

1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((1-propil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



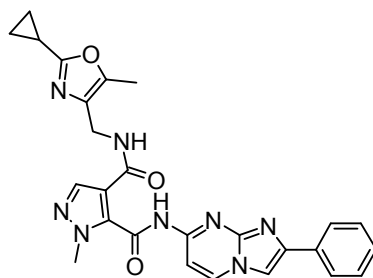
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(1-propil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 484,4 [M+H⁺].

25

Ejemplo 165

N4-((2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



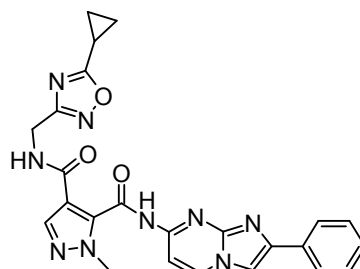
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la (2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)-metanamina en el último paso.

EM (m/e) = 497,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 166

N4-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

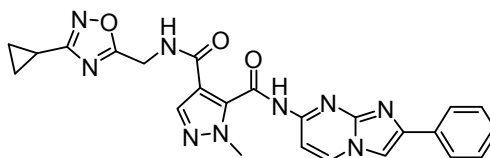


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 484,4 [M+H⁺].

Ejemplo 167

15 N4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

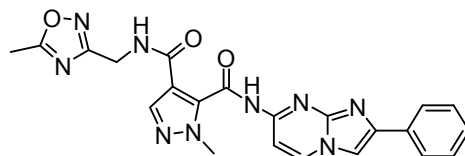


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina en el último paso.

20 EM (m/e) = 484,4 [M+H⁺].

Ejemplo 168

1-metil-N4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

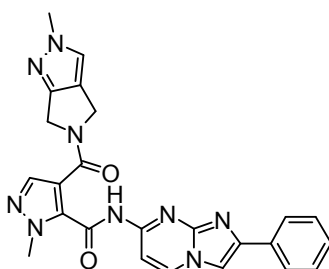


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 458,4 [M+H⁺].

Ejemplo 169

30 1-metil-4-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]-pirazol-5-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



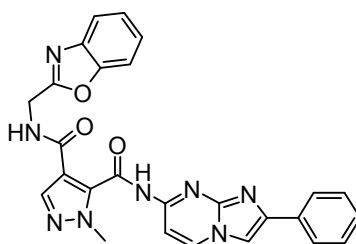
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando el 2-metil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo-[3,4-c]pirazol en el último paso.

EM (m/e) = 468,3 [M+H⁺].

5

Ejemplo 170

N4-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



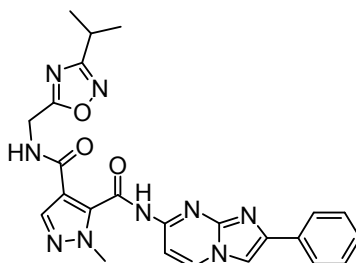
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-benzooxazol-2-il-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 493,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 171

N4-((3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, empleando la C-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina en el último paso.

EM (m/e) = 486,5 [M+H⁺].

15

Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes

núcleo:

compuesto de la fórmula (I)

celulosa microcristalina

lactosa hidratada

Povidona K30

almidón-glicolato sódico

estearato magnésico

(peso del núcleo)

película de recubrimiento:

hidroxipropil-metil-celulosa

polietilenglicol 6000

talco

por tableta

10,0 mg 200,0 mg

23,5 mg 43,5 mg

60,0 mg 70,0 mg

12,5 mg 15,0 mg

12,5 mg 17,0 mg

1,5 mg 4,5 mg

120,0 mg 350,0 mg

3,5 mg 7,0 mg

0,8 mg 1,6 mg

1,3 mg 2,6 mg

óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

5

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

10 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente	pH de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales con un exceso apropiado de cantidad y se esteriliza.

15 Ejemplo D

Pueden fabricarse por un método convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg

(materia seca)

dióxido de titanio	0,4 mg
amarillo de óxido de hierro	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda rellenas con arreglo a los procedimientos habituales.

20

Ejemplo E

Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

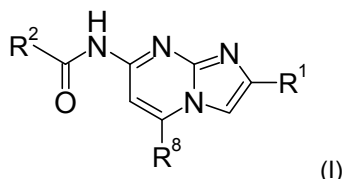
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



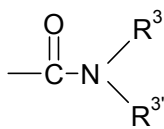
5

en la que

R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OCH₂C(O)-alcoxi C₁₋₇ y fenilo;

R² es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 7 eslabones que tiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos con independencia entre N y O, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por

10



, halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo

C₁₋₇, alqueno C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-C(O)-, hidroxialquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-C(O)-, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y amino opcionalmente sustituido por heteroarilo, en el que dos sustituyentes de R², junto con dicho heteroarilo al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones;

15

R³ y R³ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, cianocicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo C₁₋₇ está opcionalmente sustituido por haloalcoxi C₁₋₇, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇, o

20

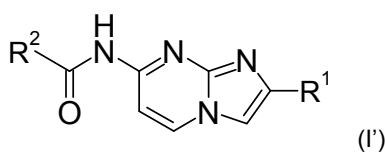
R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2-metil-2,4,5,7-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol o 2-oxa-7-aza-espiro[3.3]heptano, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₇ o heteroarilo;

25

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

2. Un compuesto de la fórmula (I')

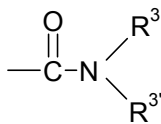


en la que

R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

35

R² es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 7 eslabones que tiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos con independencia entre N y O, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia



entre el grupo formado por

halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-C(O)-, hidroxialquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-C(O)-, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y amino opcionalmente sustituido por heteroarilo; en la que dos sustituyentes de R², junto con dicho heteroarilo al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones;

40

R³ y R³ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido por cicloalquilo, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o heterociclilo, o

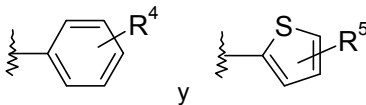
45

R³ y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo u oxo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por:

5

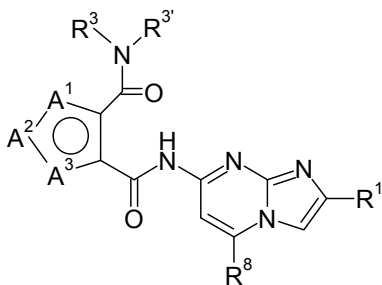


en los que

10 R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OCH₂C(O)-alcoxi C₁₋₇ o fenilo; R⁵ es halógeno.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en el que R⁸ es hidrógeno o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇.

15 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

20 A¹ es -NH-, -N=, -NR⁷- o -CH=;

A² es -N= o -NR^{7'}-;

A³ es -N=, -NR^{7''}- o -CH=;

R⁷ es alquilo C₁₋₇;

R^{7'} es alquilo C₁₋₇;

R^{7''} es alquilo C₁₋₇ o alqueno C₁₋₇;

25 R¹ es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OCH₂C(O)-alcoxi C₁₋₇ y fenilo;

30 R³ y R^{3'} son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo, cianocicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo C₁₋₇ está opcionalmente sustituido por haloalcoxi C₁₋₇, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇, o

35 R³ y R^{3'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2-metil-2,4,5,7-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol o 2-oxa-7-aza-espiro[3.3]heptano, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₇ o heteroarilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇.

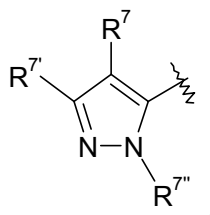
6. Un compuesto según la reivindicación 5, elegido entre el grupo formado por:

40 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-(azetidina-1-carbonil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, 5-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 45 3-[[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 3-[[2-(4-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida] 4-metilamida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, 4-[(2-hidroxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, 50 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,

- 4-[(3-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(3-metoxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 5 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(tetra-hidro-furan-3-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 10 4-[(2-hidroxi-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(2-metoxi-etil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 15 4-dietilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-etilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-ciclopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 20 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(isopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 25 4-(metil-propil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-propil-amida 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-ciclopropilmetil-amida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-ciclobutilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-isopropilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 30 [2-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-metilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 5-metilamida 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1H-[1,2,3]triazol-4,5-dicarboxílico,
 35 2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 3-(etil-metil-amida) 4-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 1-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(2-ciano-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 40 4-(isobutil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida] 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 45 [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 [2-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 50 N5-(2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-dimetilamida 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 N4-etil-N5-(2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 55 N4-etil-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N5-(2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-N5-(2-(3-(fluoretoksi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-(2-fluoretoksi)fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 60 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 acetato de 3-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo,
 N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(2-fluoretol)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 65 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,

- N4-etil-N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-{{2-(3-fluorometoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} 4-{{(2-metoxi-etil)-metil-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 5 2-(3-(7-(4-(etil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenoxi)acetato de metilo, 4-{{(2-metoxi-etil)-metil-amida} 3-{{(2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 10 4-dimetilamida 3-{{(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida}2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico, {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 N4-(2-fluoretíl)-N5-(2-(3-fluorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, acetato de 3-(7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenilo, N4-(2-(2-fluoretóxi)etil)-N4, 1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 3-{{2-(3-fluor-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida} 4-{{(2-metoxi-etil)-metil-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 20 N4-(2-fluoretíl)-N5-(2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-(2-fluoretóxi)etil)-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-fluoretíl)-N5-(2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-(oxazol-4-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 25 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(cianometil)-N4, 1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 30 1-alil-4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-N4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-(oxazol-2-ilmetil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(2-fluoretíl)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-((5-metiltiazol-2-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 35 N4-(cianometil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(bifenil-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 40 N4-(2,2-difluoretíl)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretíl)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(isoxazol-5-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 45 1-metil-N4-fenil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-(3-metiloxetan-3-il)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4, 1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((5-bromopiridin-2-il)metil)-N4, 1-dimetil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-(3-(piridin-3-il)morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 50 N4-tert-butil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 55 N5-(oxetan-3-il)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida, N4-((6-cianopiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((6-(tri-fluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(1-cianociclopropil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N5-(5-(metoximetil)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 60 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N5-(2-metoxietil)-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida, N4-((4-cianotiazol-2-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 65 N4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-((5-metilpiridin-2-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

- N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N5-propil-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
- 5 N5-ciclopropil-N4-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-bencil-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-((2-metilthiazol-4-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo-[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 10 1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-N4-((1-propil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 N4-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
- 15 N4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 1-metil-N4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-4-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-N-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-5-
 carboxamida,
- 20 N4-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-((3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-N5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-
 carboxamida,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en el que:
 R^1 es fenilo o tienilo, dichos fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos por halógeno o alcoxi C_{1-7} ;
 R^3 y R^3 son con independencia alquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , o
 R^3 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidina, un anillo piperidina o un
 anillo piperidina, dicho anillo azetidina está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con
 30 independencia entre el grupo formado por hidroxilo y halógeno.
8. Un compuesto según la reivindicación 7, elegido entre el grupo formado por:
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 35 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [2-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
- 40 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,
- 45 [2-(3-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-etil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(5-cloro-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
- 50 4-dimetilamida 3-[(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1,
 3 y 4, en el que R^2 es



- 55 en la que
 R^7 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-7} -C(O)- o heteroarilo;
 $R^{7'}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o nitro;

R^m es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo.

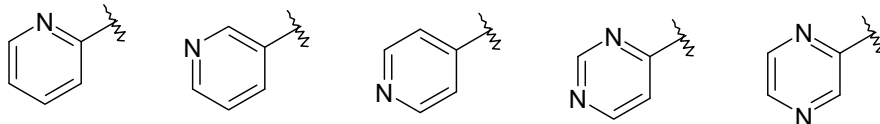
10. Un compuesto según la reivindicación 9, elegido entre el grupo formado por:

- 5 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 10 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 15 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-2-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isobutil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-ciclopentil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 2-isopropil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 20 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-isoxazol-5-il-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 1-etil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

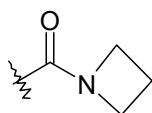
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, elegido entre el grupo formado por:

- 25 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico,
 5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilcarbamoi)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 1-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que R² es un heteroarilo de 6 eslabones elegido entre el grupo formado por:



dicho heteroarilo está sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por bromo, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, -C(O)NHCH₂CF₃,

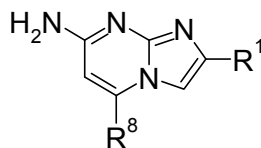


- 35 y pirimidin-5-ilamino.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, elegido entre el grupo formado por:

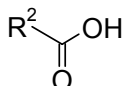
- (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,
 2-cloro-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,
 40 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 4-bromo-3,6-dimetil-piridina-2-carboxílico,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico,
 45 2-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida] 3-[(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] del ácido pirazina-2,3-dicarboxílico,
 2-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida,
 (2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico,
 2-metoxi-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-nicotinamida,
 50 5-cloro-2-metil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-pirimidina-4-carboxamida,
 2-metil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,
 2-cloro-6-metil-N-(2-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-iso-nicotinamida,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 55 14. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, dicho proceso consiste en:
 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3



3

con un compuesto de la fórmula 2



2

5

en la que R¹, R² y R⁸ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, y, si se desea, convertir el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 16 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

20

25

18. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con mediadores de la PDE10A.

30

19. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

35

40

45

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad,

50

55

los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.