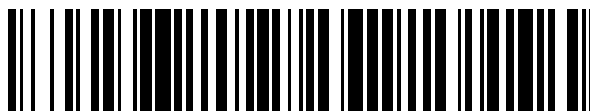


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 428**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2010 PCT/FR2010/051373**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11001112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10742012 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2448939**

54 Título: **Nuevos derivados de 2,3-dihidro-1H-imidazo{1,2-a}pirimidin-5-ona, su preparación y su utilización farmacéutica**

30 Prioridad:

**02.07.2009 FR 0903236**  
**10.09.2009 US 241097 P**  
**09.10.2009 FR 0957067**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.07.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)**  
**54, rue La Boétie**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BROLLO, MAURICE;**  
**CLAUSS, ANNIE;**  
**EL AHMAD, YOUSSEF;**  
**FILOCHE-ROMME, BRUNO;**  
**HALLEY, FRANK;**  
**KARLSSON, KARL ANDREAS;**  
**MARCINIAK, GILBERT;**  
**RONAN, BAPTISTE;**  
**SCHIO, LAURENT;**  
**VIVET, BERTRAND;**  
**VIVIANI, FABRICE y**  
**ZIMMERMANN, ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 627 428 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

Nuevos derivados de 2,3-dihidro-1H-imidazo{1,2-a}pirimidin-5-ona, su preparación y su utilización farmacéutica

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos (2,3-dihidro-1H-imidazo{1,2-a}pirimidin-5-ona) derivados de pirimidinonas, a su procedimiento de preparación, a los nuevas sustancias intermedias obtenidos, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de tales derivados.

10 La presente invención se refiere así también a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del hombre.

Más particularmente, la invención se refiere, a nuevos derivados de pirimidinas y a su utilización farmacéutica para la prevención y el tratamiento de las afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR. AKT es un actor clave en esta vía de señalización. Un nivel elevado de fosforilación de AKT es el marcador de la activación de la vía que se encuentra en numerosos cánceres humanos.

15 Los productos de la presente invención pueden utilizarse así, en particular, para la prevención o el tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la fosforilación de AKT (P-AKT). La inhibición de P-AKT se puede obtener en particular por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR, y particularmente por la inhibición de quinasas que pertenecen a esta vía, como los receptores con actividad tirosina quinasa tales como EGFR, IGFR, ErbB2, la proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1), la fosfoinosítido quinasa PI3K, la serina-treonina quinasa AKT, la quinasa mTOR.

20 La inhibición y la regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR constituye en particular un nuevo y potente mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerosas, incluyendo los tumores sólidos y líquidos.

25 Tales afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son los tumores humanos sólidos o líquidos.

Esta invención se refiere también a nuevos derivados de pirimidinonas y a su utilización farmacéutica para la prevención y el tratamiento de afecciones impactadas por la modulación de la autofagia. La inhibición y la regulación de la autofagia constituyen un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerosas que incluyen tumores sólidos y líquidos.

35 Esta invención se refiere también a nuevos derivados de pirimidinonas y a su utilización farmacéutica para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.

#### 40 Papel de la vía PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es una red compleja que regula múltiples funciones celulares, como el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y la motilidad celular, que son unos procesos claves de la tumorigénesis.

50 Esta vía de señalización es una diana importante en el tratamiento de cáncer, ya que la mayoría de sus efectores están alterados en los tumores humanos. Los principales efectores que contribuyen en la activación de la vía son i) los oncogenes tales como ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIK3CA y AKT, activados por mutación, amplificación o sobreexpresión; ii) la deficiencia de los genes supresores de tumores tales como PTEN, TSC1/2, LKB y P ML que se inactivan tras mutaciones o deleciones (Jiang L-Z y Liu L-Z, *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784:150; Vivanco I y Sawyers CL, 2002, *Nat Rev Cancer*, 2:489; Cully M *et al.*, *Nature Rev. Cancer*, 2006, 6:184).

55 La activación de los oncogenes de esta vía de señalización se encuentra en numerosas enfermedades cancerosas humanas.

- las mutaciones activadoras de PIK3CA están presentes en el 15-30% de los cánceres de colon, de mama, del endometrio, de hígado, de ovarios y de próstata (TL Yuan y LC Cantley, *Oncogene*, 2008, 27:5497; Y. Samuels *et al.* *Science*, 2004, 304:554; KE. Bachman *et al.* *Cancer Biol Ther*, 2004, 3:772; DA Levine *et al.* *Clin Canc Res*. 2005, 11:2875; C. Hartmann *et al.* *Acta Neuropathol.* 2005, 109:639).

60 - las amplificaciones, mutaciones activadoras y sobreexpresiones de RTK tales como EGFR y HER2 en los cánceres de cerebro, de mama y de pulmón (NSCLC).

65 - la amplificación y la sobreexpresión activadora de AKT en los cánceres de cerebro, de pulmón (NSCLC), de mama, de riñón, de ovarios y de páncreas (Testa JR. y Bellacosa A., *Proct. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98:10983; Cheng *et*

*al.*, Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267; Bellacosa *et al.*, Int. J. Cancer, 1995, 64:280; Cheng *et al.*, Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93:3636; Yuan *et al.*, Oncogene, 2000, 19:2324).

La deficiencia de los genes supresores de tumores de esta vía de señalización se encuentra también en numerosas enfermedades cancerosas humanas:

○ la delección de *PTEN* en el 50% de los cánceres de pulmón (NSCLC), de hígado, de riñón, de próstata, de mama, de cerebro, de páncreas, del endometrio y de colon (Maxwell GL *et al.* Canc. Res. 1998, 58:2500; Zhou X-P *et al.* Amer. J. Pathol., 2002, 161:439; Endersby R y Baker SJ, Oncogene, 2008, 27:5416; Li *et al.* Science, 1997, 275:1943; Steack PA *et al.*, Nat. Genet., 1997, 15:356)

○ las mutaciones de *TSC1/2* en más del 50% de las esclerosis tuberosas

○ las mutaciones o delecciones de *LKB1* (o *STK11*) que predisponen a los cánceres del tracto gastro-intestinal y al cáncer de páncreas y que se encuentran particularmente en el 10-38% de los adenocarcinomas de pulmón (Shah U. *et al.* Cancer Res. 2008, 68:3562)

○ las modificaciones de *PML*, en particular por translocación en los tumores humanos (Gurrieri C *et al.*, J. Natl Cancer Inst. 2004, 96:269).

Además, esta vía de señalización es un factor importante de resistencia a la quimioterapia, la radioterapia y a terapias dirigidas tales como los inhibidores de EGFR y HER2 por ejemplo (C. Sawyers *et al.* Nat Rev 2002).

#### Papel de la AKT

La AKT (proteína quinasa B; PKB) es una serina-treonina quinasa que ocupa un lugar central en una de las vías principales de señalización celular, la vía PI3K/AKT. La AKT está implicada en particular en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales. La activación de la AKT se lleva a cabo en dos etapas (i) por fosforilación de la treonina 308 (P-T308) por PDK1 y (2) por fosforilación de la serina 473 (P-S473) por mTORC2 (o complejo mTOR-Rictor), dando como resultado una activación total. La AKT a su vez regula un gran número de proteínas incluyendo mTOR (mammalian target of Rapamycin), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO o FKHL1 (Manning BD y Cantley LC, Cell, 2007 129:1261). La activación de la AKT promueve la internalización de los nutrientes, lo que inicia un proceso de metabolización anabolizante que mantiene el crecimiento y la proliferación celular. Particularmente, AKT controla el inicio de la síntesis proteica a través de una cascada de interacciones que procede por el medio de TSC1/2 (complejo de esclerosis tuberosa), Rheb, y TOR para desembocar en dos dianas críticas de la vía de señalización, p70S6K y 4EBP. La AKT induce también una fosforilación inhibidora del factor de transcripción Forkhead y la inactivación de GSK3 $\beta$  que dan lugar a la inhibición de la apoptosis y a la progresión del ciclo celular (Franke TF, Oncogene, 2008, 27:6473). La AKT es por lo tanto una diana para la terapia anticancerosa y la inhibición de la activación de AKT por la inhibición de su fosforilación puede inducir la apoptosis de las células malignas y por lo tanto presentar un tratamiento para el cáncer.

#### Los receptores con actividad tirosina quinasa como IGF1 R

Se han implicado unos niveles anormalmente elevados de la actividad de proteína quinasa en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente de una disfunción en los mecanismos de control de la actividad quinasa, relacionado por ejemplo con una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o por una sobre o sub-producción de citoquinas o de los factores de crecimiento, también implicados en la transducción de las señales aguas arriba o posteriores de las quinasas. En cualquier caso, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

El receptor de tipo 1 por "insulin-like growth factor" (IGF-I-R) es un receptor transmembranario con actividad tirosina quinasa que se une, en primer lugar, al IGF1, pero también al IGFII y a la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 a su receptor conlleva una oligomerización de receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (principales sustratos: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitogénica en las células normales. Sin embargo, el IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

Varios informes clínicos subrayan el papel importante de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos:

El IGF-I-R se encuentra frecuentemente sobreexpresado en numerosos tipos tumorales (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia frecuentemente a un fenotipo más agresivo.

Concentraciones elevadas del IGF1 circulante se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, de pulmón y de mama.

Además, se ha documentado ampliamente que el IGF-I-R es necesario para el establecimiento y el mantenimiento de fenotipo transformado *in vitro* como *in vivo* [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa del IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande de virus SV40, Ras activado, Raf, y v-Src. La expresión del IGF-I-R en unos fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación la formación del tumor *in vivo*. La expresión del IGF-I-R tiene una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. Se ha demostrado el IGF-I-R también como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación, y la apoptosis inducida por citoquinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de triple hélice y la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora *in vitro* y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

#### PDK1

La proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinositida (PDK1) es uno de los componentes esenciales de la vía de señalización PI3K-AKT. Es una serina-treonina (Ser/Thr) quinasa cuyo papel es fosforilar y activar otras Ser/Thr quinazas de la familia de las AGC implicadas en el control del crecimiento, la proliferación, la supervivencia celular, y en la regulación de metabolismo. Estas quinazas incluyen la proteína quinasa B (PKB o AKT), SGK (o "serum and glucocorticoid regulated kinasa"), RSK (o "p90 ribosomal S6 kinasa"), p70S6K (o "p70 ribosomal S6 kinasa") así como diversas isoformas de la proteína quinasa C (PKC) (Vanhaesebroeck B. y Alessi DR., Biochem J, 2000, 346:561). Uno de los papeles claves de PDK1 es, por lo tanto, la activación de la AKT: en presencia de PIP3, el segundo mensajero generado por PI3K, PDK-1 se recluta en la membrana plasmática a través de su dominio PH ("plekstrin homology") y fosforila AKT sobre la treonina 308 situada en el bucle de activación, una modificación esencial de la activación de la AKT. La PDK1 se expresa de manera ubicua y es una quinasa constitutivamente activa. La PDK1 es un elemento clave en la vía de señalización PI3K/AKT para la regulación de procesos claves en la tumorigénesis como la proliferación y la supervivencia celular. Al estar esta vía activada en más del 50% de los cánceres humanos, la PDK1 representa una diana para la terapia anticancerosa. La inhibición de la PDK1 debería resultar en una inhibición efectiva de la proliferación y de la supervivencia de las células cancerosas y, por lo tanto, aportar un beneficio terapéutico para los cánceres humanos (Bayascas JR, Cell ciclo, 2008, 7:2978; Peifer C. y Alessi DR, ChemMedChem, 2008, 3:1810).

#### Las fosfoinositidas-3 quinazas (PI3Ks)

La lípido quinasa PI3K es una diana importante en esta vía de señalización para la oncología. Las PI3Ks de la clase I se dividen en clase Ia (PI3K $\alpha,\beta,\delta$ ) activada por los receptores con actividad tirosina quinasa (RTKs), los receptores acoplados a las proteínas G (GPCRs), las GTPasas de la familia Rho, p21-Ras y en clase Ib (PI3K $\gamma$ ) activada por las GPCRs y por p21-Ras. Las PI3Ks de la clase Ia son unos heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 $\alpha, \beta$  o  $\delta$  y una subunidad reguladora p85 o p55. La clase Ib (p110 $\gamma$ ) es monomérica. Las PI3Ks de la clase I son unos lípidos/proteínas quinazas activados por las RTKs, las GPCRs o Ras después del reclutamiento en la membrana. Estas PI3Ks de la clase I fosforilan el fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP2) sobre la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), mensajero secundario clave en esta vía de señalización. A su vez, PIP3 recluta AKT y PDK1 en la membrana en la que se fijan por su dominio homólogo a la pleckstrina (dominio PH), lo que lleva a la activación de AKT por fosforilación de PDK1 sobre la treonina 308. La AKT fosforila numerosos sustratos, teniendo así un papel clave en numerosos procesos que desembocan en la transformación celular, como la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular, así como la angiogénesis.

Las PI3Ks de clase I están implicadas en los cánceres humanos: las mutaciones somáticas de gen PIK3CA que codifica para PI3K $\alpha\beta$  se encuentran en el 15-35% de los tumores humanos con, en particular, dos mutaciones oncogénicas principales H1047R (en el dominio quinasa) y E545K/E542K (en el dominio helicoidal) (Y. Samuels *et al.* Science, 2004, 304:554; TL Yuan y LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497). Los inhibidores de PI3K llegan a ser eficaces para el tratamiento de numerosos cánceres humanos que presentan unas alteraciones genéticas que desembocan en la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Vogt P. *et al.*, Virology, 2006, 344:131; Zhao L y Vogt PK, Oncogene, 2008, 27:5486).

#### mTOR

El mTOR (mammalian target of rapamycin) es una serina-treonina quinasa relacionada con las lípidoquinazas de la familia PI3K. mTOR se ha implicado en diversos procesos biológicos que incluyen el crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular. El mTOR es una quinasa multifuncional que integra al mismo tiempo las señales que vienen de los factores de crecimiento y las que vienen de los nutrientes para regular la traducción de las proteínas, la captura de los nutrientes, la autofagia y la función mitocondrial. El mTOR existe en forma de dos complejos diferentes denominados mTORC1 y mTORC2. El mTORC1 contiene la sub-unidad raptor y mTORC2, la sub-unidad rictor. Estos dos complejos son regulados de manera diferente: mTORC1 fosforila la quinasa S6 (S6K) y 4EBP1, estimulando así la traducción y la biogénesis de los ribosomas para facilitar el crecimiento de las células y la progresión en el ciclo celular. S6K actúa también en una vía de retro-control para atenuar la activación de AKT. mTORC1 es sensible a la rapamicina mientras que mTORC2 es generalmente insensible a la rapamicina. mTORC2 modularía la señalización de los factores de crecimiento fosforilando AKT sobre el resto de serina 473. mTOR se

ha implicado en diversas patologías que incluyen en particular el cáncer, la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardio-vasculares y los desórdenes neurológicos. mTOR modula numerosos procedimientos biológicos que incluyen la traducción, la autofagia y la biogénesis de los ribosomas integrando unas señales intra y extra-celulares como las señales transportadas por los factores de crecimiento, los nutrientes, los niveles de energía y el estrés celular (Guertin D.A. y Sabatini D., *Cancer Cell*, 2007, 12:9; Menon S. y Manning B.D., *Oncogene*, 2009, 27; S43).

#### Papel de la autofagia

La autofagia es un mecanismo de degradación intracelular (orgánulos, proteínas de larga vida, etc.) dependiente de los lisosomas. El proceso autofágico implica la formación de vesículas particulares denominadas autofagosomas. La lípido quinasa PI3K de clase III (Vps34) está implicada en la formación de los autofagosomas. Esta PI3K de la clase III fosforila el fosfatidilinositol (PI) en la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol 3 trifosfato (PI3P). El PI3P es un mensajero secundario clave en la formación de los autofagosomas mediante el reclutamiento de proteínas tales como WIPI, DFCP1 y Alfy. La autofagia es un mecanismo de supervivencia celular que permite a la célula sobrevivir en situación de estrés, como por ejemplo frente a un estrés metabólico. En el caso del cáncer, la autofagia está implicada en la resistencia de las células tumorales frente a los estrés ambientales tales como: la hipoxia, los estrés oxidativos, la carencia en nutrientes, pero también frente a los estrés terapéuticos: tratamientos por agentes anticancerosos, radiaciones ionizantes.

#### Aplicación en quimioterapia anti-palúdica

El paludismo es una de las primeras causas infecciosas de mortalidad en el mundo y afecta cada año 100 a 200 millones de personas. El fuerte recrudescimiento de la enfermedad observado desde hace algunos años se debe a varios factores, de los cuales:

- los vectores, a saber los anofeles, que se vuelven resistentes a los insecticidas clásicos y baratos,
- el aumento de la población en las zonas de riesgo y, principalmente,
- la resistencia de numerosas cepas de *Plasmodium falciparum*, parásito responsable de las formas mortales de la enfermedad, a los medicamentos clásicamente utilizados, tales como la cloroquina y la mefloquina.

La propagación de la resistencia entre las cepas de *Plasmodium*, en particular *P. falciparum*, contra la mayoría de los medicamentos anti-palúdicos demuestra la necesidad urgente de desarrollar nuevos compuestos que posean un nuevo modo de acción y que permitan así una disminución del riesgo de resistencia cruzada. Las quinazinas humanas son unas dianas validadas en el tratamiento de numerosas patologías y el quinoma de *P. falciparum* se ha propuesto como una reserva de nuevas dianas para el desarrollo de nuevos medicamentos, todavía no exploradas en el tratamiento del paludismo.

El quinoma de *Plasmodium falciparum* está compuesto de 64 quinazinas, de las cuales algunas son ortólogas de quinazinas humanas. Unos inhibidores de las vías de señalización quinazinas se ensayaron por su capacidad para inhibir *in vitro* e *in vivo* el crecimiento de *P. falciparum* y de otras especies patógenas al origen del paludismo.

Las moléculas de la invención inhiben el crecimiento de *P. falciparum* (altamente resistente a la cloroquina cepa Fcm29-Cameroun) a 1  $\mu\text{M}$  y 0,1  $\mu\text{M}$  en un ensayo *in vitro* utilizando unos eritrocitos humanos infectados, como se indica en la tabla 2.

Unas quinomas similares están presentes en todas las especies de *Plasmodium*, tales como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. Los compuestos de la invención pueden ser por lo tanto útiles en el tratamiento del paludismo inducido por todos los parásitos mencionados anteriormente.

Además, las quinazinas se encuentran en otros parásitos, tales como *Trypanosoma* (por ejemplo *T. brucei*, *T. cruzi*) y *Leishmania* (por ejemplo *L. major*, *L. donovani*). Los compuestos de la invención se pueden por lo tanto utilizar en el tratamiento de la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las diferentes formas de leishmaniosis y otras infecciones parasitarias.

Unos derivados morfolino pirimidinonas inhibidores de quinazinas son conocidos por el experto en la técnica.

El documento WO2008/148074 describe unos productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y a sus sustituciones.

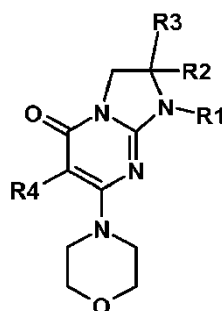
El documento WO2008/064244 describe la aplicación de los productos TGX-221 y TGX-155 inhibidores de PI3K $\beta$  útiles en el tratamiento de cáncer y en particular en el cáncer de mama. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas anteriormente descritas en los documentos WO2004/016607 y WO2001/053266 que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y a sus sustituciones.

Los documentos WO2006/109081, WO2006/109084 y WO2006/126010 describen unos productos inhibidores de ADN-PK útiles para el tratamiento de los cánceres ATM deficientes. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y sus sustituciones.

El documento WO2003/024949 describe unos productos inhibidores de DNA-PK útiles para el tratamiento de los cánceres ATM deficientes. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y sus sustituciones.

Se conocen también, de los documentos WO 03/027116, WO 02/18386 y WO 03/072579, unos derivados pirimidona que regulan la actividad de GSK3 $\beta$  o GSK3 $\beta$  y cdk5/p25, en el caso de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Estos productos son unas pirimidin-4-onas y unas pirimidin-5(1H)onas que difieren de los productos de la presente invención debido a la naturaleza de su cadena carbonada y de sus sustituciones.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I):



en la que:

R1 representa un radical -L-arilo o -L-heteroarilo, tal que L representa: o bien un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO,

o bien un grupo L'-X en el que L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre;

estando los radicales arilo y heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORY, -NRxCO<sub>2</sub>Rz, -CORy, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo y heterocicloalquilo, ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y NRvRw;

pudiendo los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo contener además un radical oxo;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R3 representa un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo; o bien Rx y Ry forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heterocicloalquilo; bien Rv y Rw forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

estando los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH<sub>2</sub>; NHalk y N(alk)<sub>2</sub>;

5 Rz representa los valores de Ry con la excepción de hidrógeno;

seleccionándose Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO<sub>2</sub>Rz entre los significados indicados anteriormente para Rx, Ry, y Rz;

10 siendo dichos productos de fórmula (I) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantioméricas y diaestereoisoméricas, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

15 En los productos de fórmula (I):

- el término radical alquilo (o alk) designa los radicales, lineales y llegado el caso ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y también heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

20 - el término radical alcoxi designa los radicales lineales y llegado el caso ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

25 - el término radical alquiltio designa los radicales lineales y llegado el caso ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio lineal, secundario o terciario, pentiltio o hexiltio, así como sus isómeros de posición lineales o ramificadas: se prefieren los radicales alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

30 - el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, de bromo, de yodo o de flúor y preferentemente el átomo de cloro, de bromo o de flúor.

35 - el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así en particular los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- en el radical -O-cicloalquilo, cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente;

40 - el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico, monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre: se pueden citar, por ejemplo los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxodihidropiridazinilo, o también oxetanilo, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos; se pueden citar en particular los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo o también pirrolidinilo,

45 - los términos arilo y heteroarilo designan unos radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 miembros, que pueden eventualmente contener un miembro -C(O), los radicales heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre O, N, o S con N, llegado el caso, eventualmente sustituido;

50 - el término radical arilo designa así unos radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 miembros tales como por ejemplo los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y también más particularmente el radical fenilo. Se puede señalar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón -C(O) es por ejemplo el radical tetralona;

55 - el término radical heteroarilo designa así unos radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 miembros: unos radicales heteroarilos monocíclicos tales como por ejemplo los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiazotriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3- o 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos, entre los cuales, más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos; unos radicales heteroarilos bicíclicos tales como por ejemplo los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo,

dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo o oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos;

Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se han indicado anteriormente.

El o los radicales carboxi de los productos de las fórmulas (I) pueden estar salificados o esterificados por los grupos diversos conocidos por el experto en la materia, entre los cuales se pueden citar, por ejemplo:

- entre los compuestos de salificación, unas bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o unas bases orgánicas tales como, por ejemplo, la metilamina, la propilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la N,N-dimetilolanolamina, el tris (hidroximetil) aminometano, la etanolamina, la piridina, la picolina, la diciclohexilamina, la morfolina, la bencilamina, la procaína, la lisina, la arginina, la histidina, la N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar unos grupos alcoxicarbonilo tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estos radicales alquilo estar sustituidos por unos radicales seleccionados por ejemplo entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de las fórmulas (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos tales como por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcoilmonosulfónicos tales como por ejemplo el ácido metanodisulfónico, el ácido alfa, beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en las que los diferentes grupos están dispuestos de forma diferente en el espacio, tales como en particular en ciclohexanos monosustituidos cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las reorganizaciones espaciales diferentes de los sustituyentes fijados, bien sobre unos dobles enlaces, o bien sobre unos anillos, que se denominan frecuentemente isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere por lo tanto al conjunto de los compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, en la que:

R1 representa un radical -L-fenilo o -L-heteroarilo, tal que L representa: o bien un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO,

o bien un grupo L'-X en el que L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre;

estando los radicales fenilo y heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales -NRxRy, alcoxi y alquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi y alquilo ellos mismos eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de halógeno;

R2 representa un radical alquilo;

R3 representa un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;



siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o bien Rx y Ry forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical morfolino;

5 siendo todos los radicales alquilo (alk) o alcoxi anteriores lineares o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En particular, cuando NRxRy o NRvRw forma un anillo como se ha definido anteriormente, tal anillo aminado se puede seleccionar entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, estando estos radicales ellos mismos eventualmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación.

El anillo NRxRy o NRvRw se puede seleccionar más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolinilo eventualmente sustituido con uno o dos radicales alquilo o piperazinilo eventualmente sustituido en el segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo, fenilo, y/o CH<sub>2</sub>-fenilo, ellos mismos eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente que responden a las fórmulas siguientes:

- 25 - (2S)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 30 - (2S)-1-bencil-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 35 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-fenoxietil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-(fenilsulfanil)etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 40 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2R)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 45 - (2S)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 50 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 55 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-[4-(morfolin-4-il)fenil]etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(1-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 60 - 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2,2-dimetil-7-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

65

## ES 2 627 428 T3

La presente invención tiene en particular por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente que responden a las fórmulas siguientes:

- 5 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 10 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 15 - (2S)-1-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilcarbonil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 20 - (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- trifluoro acetato de (2S)-1-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinoléin-6-il]metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 25 - (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(2,3-difluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 30 - (2S)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 35 - (2S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 40 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1 R o 1 S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1 R o 1 S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 45 - (2S)-1-(1 H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[(2-clorofenil)carbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 50 - (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)carbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[(1 R o 1 S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 55 - (2S)-1-[(1 R o 1 S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxy-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- 60 - (S)-1-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-methoxy-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- (S)-1-[(S)-2-(4-Cloro-2-methoxy-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- 65

- (S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxy-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

5 - (S)-1-[(S)-2-(2-Cloro-4-methoxy-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica.

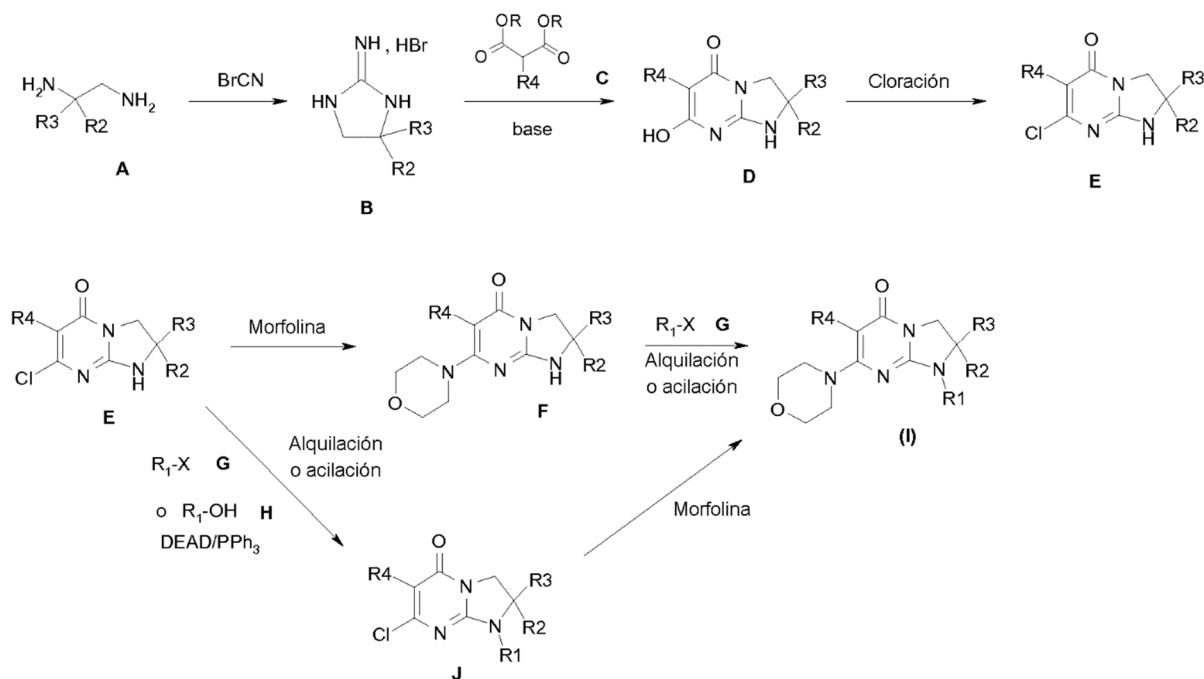
15 Preparación de compuestos de la fórmula (I):

El esquema 1 siguiente es ilustrativo de los métodos utilizados para la preparación de los productos de la fórmula (I). A este respecto, no pretenden constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que se refiere a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

20 Los productos de la fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse así, en particular, según los procedimientos descritos en el esquema 1.

25 La presente invención tiene así también por objeto el procedimiento de preparación de productos de fórmula (I) según el esquema general 1 tal como se define a continuación.

Esquema general 1:



30 En el Esquema General 1:

35 Las diaminas A son o bien comerciales, o bien se preparan, en versión quiral o racémica, según el procedimiento descrito por Brigaud, T. *et al.*, en J. Org. Chem. 2006, 71(18), 7075-7078, cuando R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> = Me o por analogía con esta misma referencia en los demás casos.

40 Las guanidinas B se pueden obtener por reacción de una diamina A y del bromuro de cianógeno en un disolvente tal como el agua o el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, según las condiciones descritas por ejemplo por Gallet, T. *et al.* (EP1340761 2003).

Los compuestos D se pueden obtener por condensación de una guanidina B con un malonato de dialquilo (preferentemente de dietilo) C, en presencia de una base tal como el metilato de sodio, a una temperatura

comprendida entre 60°C y 100°C, como se describe por ejemplo por Badawey E.-S.A.M. *et al.* (Eur J Med Chem, 1998, 33(5), 349-361).

5 Los compuestos E se pueden obtener a partir de un compuesto D por tratamiento con un agente de cloración tal como el oxiclورو de fósforo, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente tal como el dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Yamashita, A. *et al.* (Syn. Commun. (2004), 34(5), 795-803).

10 Los compuestos F se pueden obtener a partir de un compuesto E por reacción con morfolina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

15 Los compuestos (I) se pueden obtener por una reacción de alquilación o de acilación, por adición de un compuesto G (R1-X con R1 = L-Arilo o Heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y X = Cl, Br, I o OTf en el caso de una alquilación y X = Cl en el caso de una acilación) en una mezcla de un compuesto F y de una base tal como el hidruro de sodio o el carbonato de cesio en exceso, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida o el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, tal como se describe por Ting P.C. *et al.* (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) en el caso de la reacción de alquilación.

20 Siguiendo el procedimiento descrito por E. P. Seest *et al.* En Tet. Assymetry 17 (2006) 2154-2182, los compuestos G correspondientes a unos 1-heteroaril-2-cloroetanoles o 1-heteroaril-2-cloroetanoles quirales, se sintetizaron a partir de los derivados cloroacetona correspondientes que son ellos mismos procedentes de la cloración en condiciones estándares de los derivados acetilos disponibles comercialmente.

25 Alternativamente, los compuestos (I) se pueden obtener a partir de un compuesto J por reacción con morfolina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente, tal como el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

30 Los compuestos J se pueden obtener por una reacción de alquilación o de acilación por adición de un compuesto G (R1-X con R1 = L-Arilo o Heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y X = Cl, Br, I o OTf en el caso de una alquilación y X = Cl en el caso de una acilación) en una mezcla de un compuesto F y de una base tal como el hidruro de sodio o el carbonato de cesio en exceso, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida o el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, tal como se describe por ejemplo por Ting P.C. *et al.* (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) en el caso de la reacción de alquilación.

35 Alternativamente, los compuestos J se pueden obtener por reacción de Mitsunobu entre un compuesto E y un alcohol H, en presencia del azodicarboxilato de dietilo y de trifetilfosfina (eventualmente soportada sobre resina), en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 65°C, tal como se describe por ejemplo por Mitsunobu O. *et al.* (Synthesis (1981), 1-28).

40 En los casos en los que R2 sea diferente de R3 y si la síntesis no es estereoselectiva, los enantiómeros o los eventuales diastereoisómeros de los intermediarios de síntesis o de los compuestos (I) pueden prepararse por cromatografía sobre soporte quiral.

45 Entre los productos de partida de fórmula A, B o C, algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente, o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

50 Se entiende para el experto en la materia que, para la realización de los procedimientos según la invención descritos anteriormente, puede ser necesario introducir unos grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol a fin de evitar unas reacciones secundarias.

55 La lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas puede ser citada:

- los grupos hidroxilo pueden estar protegidos, por ejemplo por los radicales alquilo tales como *terc*-butilo, trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirannilo, bencilo o acetilo,

60 - los grupos amino pueden estar protegidos por ejemplo por los radicales acetilos, tritilo, bencilo, *terc*-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos.

65 Las funciones ácido pueden estar protegidas por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente escindibles tales como los ésteres bencilicos o *terc*-butílicos o unos ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encuentra una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la materia y por ejemplo en la patente BF 2 499 995.

5 Se puede señalar que se puede someter, si se desea y si es necesario, unos productos intermedios o unos productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otras sustancias intermedias u otros productos de las fórmulas (Ia) a (Ie), a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la materia tales como por ejemplo:

- 10 a) una reacción de esterificación de función ácido,  
 b) una reacción de saponificación de función éster en función ácido,  
 c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificado en función alcohol,  
 15 d) una reacción de transformación de función alcoxi en función hidroxilo, o también de función hidroxilo en función alcoxi,  
 e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,  
 20 f) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente,  
 g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,  
 25 siendo dichos productos fórmula (I) así obtenidos en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras.

Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

30 a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que se pueden realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

35 b) Las eventuales transformaciones de funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, realizadas en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, en particular por hidrólisis ácida o alcalina por ejemplo por sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también por el ácido clorhídrico o sulfúrico.

40 La reacción de saponificación se puede realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, tales como por ejemplo en un disolvente tal como el metanol o el etanol, el dioxano o el dimetoxietano, en presencia de sosa o de potasa.

45 c) Las eventuales funciones carboxi libre o esterificado de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la materia: las eventuales funciones carboxi esterificado pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la materia y en particular por hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como por ejemplo el tetrahidrofurano o también el dioxano o éter etílico.

50 Las eventuales funciones carboxi libre de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol, en particular por hidruro de boro.

55 d) Las eventuales funciones alcoxi tales como, en particular, metoxi de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, transformadas en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, por ejemplo por tribromuro de boro en un disolvente tal como por ejemplo el cloruro de metileno, por bromhidrato o clorhidrato de piridina o también por ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoro acético en reflujo.

60 e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente se puede efectuar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, en particular por una hidrólisis ácida efectuada con un ácido tal como el ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-tolueno sulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por una hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido se puede eliminar por hidrazina.

65 f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación por ejemplo por un ácido mineral u orgánico o por una base mineral u orgánica según los métodos habituales conocidos por el

experto en la materia: tal reacción de salificación se puede realizar por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también de ácido tártrico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo el etanol o el metanol.

- 5 g) Las eventuales formas ópticamente activas de los productos descritos anteriormente se pueden preparar por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

Los productos de la fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con los ácidos presentan interesantes propiedades farmacológicas, en particular debido a sus propiedades inhibitorias de quinasas así como se ha indicado anteriormente.

Los productos de la presente invención son en particular útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden también así aumentar los efectos terapéuticos de agentes anti-tumorales habitualmente utilizados.

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos de la fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, estando dichos productos de la fórmula (I) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 25 - (2S)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 30 - (2S)-1-bencil-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 35 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-fenoxietil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-(fenilsulfanil)etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 40 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2R)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 45 - (2S)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 50 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 55 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-[4-(morfolin-4-il)fenil]etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(1-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 60 - 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2,2-dimetil-7-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona  
 65 - (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-1-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 5 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilcarbonil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 10 - trifluoro acetato de (2S)-1-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinoléin-6-il]metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 15 - (2S)-1-(2,3-difluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 20 - (2S)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 25 - (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 30 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 35 - (2S)-1-[(2-clorofenil)carbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)carbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[(1 R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 40 - (2S)-1-[(1 R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 45 - (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- (S)-1-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-methoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- 50 - (S)-1-[(S)-2-(4-Cloro-2-methoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- (S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- 55 - (S)-1-[(S)-2-(2-Cloro-4-methoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona
- 60 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno al menos de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, uno al menos de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

5 Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también, llegado el caso, contener unos principios activos de otros medicamentos antimetabólicos tales como en particular los a base de taxol, cis-platina, los agentes intercalantes del ADN y otros.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

15 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en cualquiera de las formas farmacéuticas habitualmente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, los comprimidos simples o grageas, las píldoras, las tabletas, las cápsulas duras, las gotas, los granulados, las preparaciones inyectables, las pomadas, las cremas, y los geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede ser incorporado a unos excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, los conservantes.

20 La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección en causa, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en el adulto, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

25 La presente invención tiene también por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad, caracterizada por el desajuste de la actividad de una proteína o de una lípido quinasa.

30 La presente invención tiene en particular por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de diferentes enfermedades como las enfermedades cardiovasculares que incluyen en particular la trombosis.

Tal medicamento puede, en particular, ser destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

35 La presente invención tiene en particular por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades relacionadas con una proliferación no controlada.

40 La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y en particular destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, se interesa al tratamiento de tumores sólidos o líquidos, al tratamiento de cánceres que resisten a agentes citotóxicos.

45 Los productos de la presente invención citados pueden en particular, ser utilizados para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis particularmente en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas. Están en particular en cuestión las enfermedades que presentan unas anomalías genéticas que llevan a la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y/o a la activación de la vía MAP quinasa.

50 La presente invención tiene también por objeto la utilización de los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

55 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se ha definido anteriormente, para su utilización para el tratamiento de cánceres.

60 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se ha definido anteriormente, para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se ha definido anteriormente, para su utilización para el tratamiento de cánceres que resisten a agentes citotóxicos.

65 La presente invención tiene por lo tanto como objeto los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis, particularmente en los



cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

5 La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

10 La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres solo o en asociación.

Tales medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden ser utilizados solos o en asociación.

15 Los productos de la presente solicitud pueden ser en particular administrados solos o en asociación con la quimioterapia o la radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Tales agentes terapéuticos pueden ser unos agentes anti-tumorales habitualmente utilizados.

20 Se puede esperar en particular un beneficio terapéutico administrando los productos de la presente solicitud en combinación con unas terapias dianas variadas. Estas terapias dianas son en particular las siguientes: i) las terapias que inhiben la vía de señalización MAP quinasa como las terapias que inhiben RAS, RAF, MEK o ERK; ii) las terapias dianas que inhiben las quinastas o pseudo-quinastas de la vía PI3K/AKT/mTOR como EGFR, HER2, HER3, ALK, MET, PI3K, PDK1, AKT, mTOR y S6K.

25 La presente invención tiene en particular por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glicogenosa de tipo II o la enfermedad de Pompe. Tales medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades lisosomales se pueden utilizar solos o en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

30 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se ha definido anteriormente, para la prevención o el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glicogenosa de tipo II o enfermedad de Pompe.

35 La presente invención tiene así por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glicogenosa de tipo II o enfermedad de Pompe.

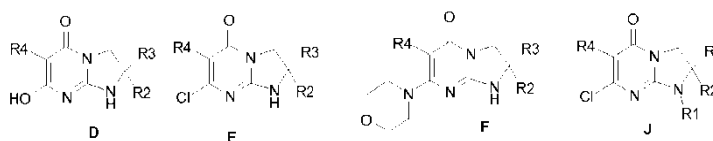
40 La presente invención tiene así por objeto la utilización tal como se ha definido anteriormente, en la que dichos productos de fórmula (I) están solos o en asociación.

45 La presente invención tiene también por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis. Tales medicamentos destinados al tratamiento de las infecciones parasitarias pueden ser utilizados solos o en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

50 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.

55 La presente invención tiene así por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.

La presente invención tiene también por objeto, a título de productos industriales nuevos, los intermediarios de síntesis de fórmulas D, E, F y J tales como se han definido anteriormente y recordados a continuación:



60 en las que R1, R2, R3 y R4 tienen las definiciones indicadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

## Parte experimental

5 La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa ACDLABS versión 10,0.

El horno a microondas utilizado es un aparato Biotage, Initiator™ 2,0, 400W max, 2450 MHz.

10 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz y <sup>1</sup>H a 500 MHz se han efectuado sobre un espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) referenciado a 2,5 ppm a la temperatura de 303K.

Los espectros de masas (SM) se han obtenido bien por el método A, bien por el método B, bien por el método E:

15 Método A:

Aparato WATERS UPLC-SQD; Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-); Condiciones cromatográficas: Columna: ACQUITY BEH C<sub>18</sub> 1,7 μm - 2,1 x 50 mm; Disolventes: A: H<sub>2</sub>O (un 0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (un 0,1% de ácido fórmico); Temperatura de columna: 50°C; Caudal: 1 ml /min; Gradiente (2 min): del 5 al 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

Método B:

25 Aparato WATERS ZQ; Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-); Condiciones cromatográficas: Columna: XBridge C<sub>18</sub> 2,5 μm - 3 x 50 mm; Disolventes: A: H<sub>2</sub>O (un 0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (un 0,1% de ácido fórmico); Temperatura de columna: 70°C; Caudal: 0,9 ml /min; Gradiente (7 min): del 5 al 100% de B en 5,3 min; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min: 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

30 Método E:

Aparato WATERS UPLC-SQD; Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-); Condiciones cromatográficas: Columna: Ascentis express C<sub>18</sub> 2,7 μm - 2,1 x 50 mm; Disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,02% de ácido trifluoroacético) B: CH<sub>3</sub>CN (0,014% de ácido trifluoroacético); Temperatura de columna 55°C; Caudal: 1 ml/min; Gradiente: T0min 2%B, T1min 98%B, T1,3min 98%B, T1,33min 2%B, T1,5 min otra inyección; Tiempo de retención = Tr (min).

Los poderes rotatorios (PR) se han efectuado sobre un polarímetro modelo 341 de Perkin Elmer. Longitud de onda: rayα de sodio (589 nanómetros).

40 Purificaciones por HPLC/MS preparativa:

• Método C

45 Columna de fase inversa C18 SunFire (Waters) 30 x 100, 5 μ. Gradiente de acetonitrilo (+ 0,07% TFA) en el agua (+ 0,07% TFA)

T0:	20% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T1:	20% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T11.5:	95% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T15:	95% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T15.5:	20% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
Caudal:	30 ml/min
Masa:	130_800 UMA=; ESP+, ESP

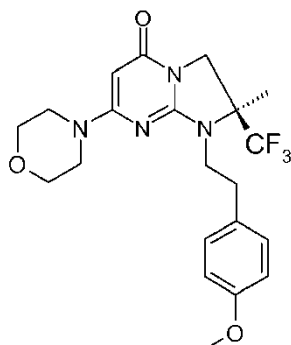
• Método D

50 Columna de fase inversa C18 SunFire (Waters) 30 x 100, 5 μ. Gradiente de acetonitrilo (+ 0,07% TFA) en el agua (+ 0,07% TFA)

T0:	15% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T1:	15% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T11:	90% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T11.5:	95% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
T14:	95% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)

T15:	10% acetonitrilo (+ 0,07% TFA)
Caudal:	30 ml/min
Masa:	130_800 UMA=; ESP+, ESP

Ejemplo 1: (S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



5 Fase k: (S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

10 A una solución de 60 mg de (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona en 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añaden, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, 20 mg de hidruro de sodio. La mezcla de reacción obtenida se calienta entonces a 60°C. Se añade después 0,04 ml de bromuro de 4-metoxifenilo. Después de una hora de calentamiento y después de un control por CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/05), la reacción es parcial. Se añaden entonces 10 mg de hidruro de sodio y 0,04 ml de bromuro de 4-metoxi fenilo y el calentamiento se mantiene a 60°C. Después de dos horas suplementarias de calentamiento y después del control por CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/05), la reacción está terminada.

20 Después del enfriamiento, se añade a la mezcla obtenida 10 ml de agua fría y 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa entonces después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/02) para dar 54 mg de (S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un merengue blanco roto, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H

25 1,52 (s, 3 H); 2,79 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,30 a 3,60 (m, 6 H); 3,65 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 3,84 (d, J=12,6 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,6 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 6,87 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

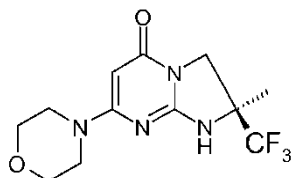
Espectrometría de masa: método B

30 Tiempo de retención Tr (min) = 4,07

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 439

35 Poder rotatorio: PR= +89; C=0.710mg/0.5ML DMSO.

Fase j:(S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



40 Una mezcla de 2,2 g de (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona en 60 ml de morfolino se calienta a 120°C. Después de una hora de calentamiento y después del control por LC/MS, la reacción se termina.

45 Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 30 ml de agua fría y 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa entonces, se seca sobre sulfato

de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 2,6 g de (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,53

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 305; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 303

Poder rotatorio: PR= -9,0+/-0,6; C=1,996710mg/0,5ML DMSO.

Fase i: (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



La separación de los dos enantiómeros de la 7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (9,22 g) se ha realizado por cromatografía quiral:

fase estacionaria: Chiralpak AD; fase móvil: EtOH (05%) / MeOH (05%) / Heptano (90%).

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 4,56 g de la (R)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 4,47 g de la (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un polvo blanco, cuyas características son las siguientes:

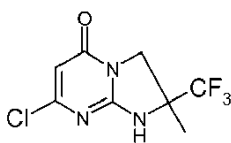
Poder rotatorio: PR= -70,9+/-1,1; C=2,623mg/0,5ML DMSO.

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,51

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 254; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 252

Fase h: (R,S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



A una suspensión de 20 g de (R,S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona en 400 ml de 1,2-dicloroetano se añaden, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 20 ml de oxocloruro de fósforo. La mezcla de reacción se calienta entonces a 65°C. Después de dos horas de agitación y después del control por LC/MS, la reacción se termina.

Después del enfriamiento, el sólido amarillo pálido formado se filtra para dar 4,05 g de un primer lote de producto clorado S1. El filtrado resultante se evapora en seco bajo presión reducida y el residuo obtenido se recoge con 20 ml de agua fría y 200 ml de acetato de etilo. En la mezcla obtenida, se añade sosa al 32% hasta pH = 5-6. La fase orgánica se separa entonces, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar un merengue amarillo. Este se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/02) para dar 12,24 g de un sólido S2.

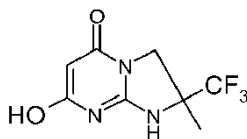
Los dos lotes S1 y S2 que son idénticos en CCM se reúnen para dar 16,29 g de (R,S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,51

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 254; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 252

Fase g: (R,S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



5 Sobre una mezcla de 20,4 g de malonato de dietilo en 320 ml de metanol, se añaden 31,6 g de bromhidrato de 4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina y 13,7 g de metilato de sodio. La mezcla resultante se lleva a reflujo durante 18 horas.

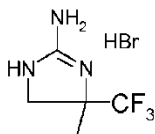
10 Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra in seco bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 100 ml de agua fría. A la suspensión espesa resultante, se añade ácido clorhídrico al 25% hasta pH=5. La suspensión obtenida se agita en un baño de hielo durante dos horas y después se filtra sobre vidrio sinterizado. Se aclara el insoluble con agua (2 veces 15 ml) después se seca para dar 30 g de (R,S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 1,29

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 236; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 234

Fase f: Bromhidrato de (R,S)-4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina



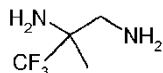
25 Sobre una solución enfriada a 5°C de 5 g de (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina en 30 ml de agua, se añaden, por trozos pequeños, 3,72 g de bromuro de cianógeno manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 5 y 10°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se deja a 5°C durante 30 minutos. El baño de hielo se retira después y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.

30 La mezcla de reacción se concentra entonces bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge 2 veces con 200 ml de EtOH, después 2 veces con 200 ml de tolueno con, cada vez una evaporación a sequedad. El sólido resultante se tritura con éter etílico y después se filtra para dar 7 g de bromhidrato de (R,S)-4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

[M+H]<sup>+</sup>: m/z = 168.

Fase e: (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina



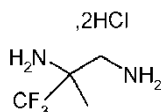
45 En un matraz, se introducen 27 g del clorhidrato de la (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, 15 ml de agua y 400 ml de éter etílico. Bajo agitación magnética, se añade, gota a gota, sobre la mezcla obtenida, 25 ml de sosa al 32% hasta pH=12. La fase acuosa se decanta entonces y después se extrae 4 veces con 200 ml de éter etílico.

50 Las fases orgánicas son reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y después concentradas bajo presión reducida (300 mbares / temperatura del baño = 25°C) para dar 21,9 g de (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamine, en forma de un aceite amarillo claro, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

[M+H]<sup>+</sup>: m/z = 143.

Fase d: Diclorhidrato de (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, 2HCl



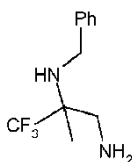
5 En un autoclave, se introducen 8 g de hidróxido de paladio al 20%, 58 g de la (R,S)-N-bencil-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina en 200 ml de metanol y 183 ml de ácido clorhídrico 3N. La mezcla resultante se hidrogena a una presión de hidrógeno de 5 bares, a 22 °C, durante 48 horas.

10 La mezcla resultante se filtra entonces y después se concentra el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge 2 veces con 300 ml de EtOH, después 2 veces con 300 ml de tolueno, con evaporación a sequedad cada vez. Se obtienen así 50 g del diclorhidrato de la (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, en forma de un merengue blanco roto, cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

[M+H]<sup>+</sup>: m/z = 143

20 Fase c: (R,S)-N-bencil-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina



25 En un matraz de tres bocas bajo argón, se añaden por porciones pequeñas, sobre una solución de 23 g de (R,S)-N-bencilamino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionitrilo en 1000 ml de éter etílico anhidro enfriada a 4 °C, 15,5 g de hidruro de litio aluminio. Se observa una fuerte liberación gaseosa con elevación de la temperatura a 8 °C.

30 Al final de la adición, se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente y se deja la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente, durante 18h. La mezcla de reacción resultante se enfría a 4 °C antes de añadir 20 ml de agua, gota a gota y muy lentamente. Se observa una fuerte liberación gaseosa con elevación de la temperatura hasta 12 °C.

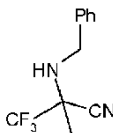
Todavía a 4 °C, se añade, gota a gota y muy lentamente, sobre la mezcla obtenida, 20 ml de potasa al 15% después, todavía gota a gota y muy lentamente, 40 ml de agua.

35 El precipitado blanco resultante se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra bajo presión reducida para dar 22,5 g de la (R,S)-N-bencil-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, en forma de un aceite incoloro, cuyas características son las siguientes:

40 Espectrometría de masa: método A

[M+H]<sup>+</sup>: m/z = 233

Fase b: 2-bencilamino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionitrilo



45 En un matraz de tres bocas bajo argón, se añade, gota a gota, a una solución de 80 g de (R,S)-N-bencil-[2,2,2-trifluoro-1-metil-et-(E)-iliden]-amina en 800 ml de diclorometano, enfriada a -70 °C, 59,17 g de cianuro de trimetilsililo después, gota a gota, 84,65 g de trifluoro eterato de boro. La temperatura sube a -63 °C y la solución se vuelve naranja. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a -63 °C durante 30 minutos.

50 El baño de carbohielo se retira entonces para dejar la temperatura subir hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja entonces bajo agitación a temperatura ambiente durante una noche.

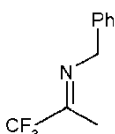
Se añade entonces sobre la mezcla resultante una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH = 8. La fase orgánica se separa entonces, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por filtración sobre sílice (eluyente: diclorometano /ciclohexano: 25/75) para dar 48 g del (R,S)-2-bencilamino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionitrilo, en forma de un aceite incoloro, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa:

Los espectros se han realizado por impacto electrónico sobre un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC).

EI: [M] +.: m/z 228; m/z 91 (pico de base)

Fase a: bencil-[2,2,2-trifluoro-1-metil-et-(E)-iliden]-amina



En un matraz de tres bocas, se añade, gota a gota, sobre una solución de 157 g de trifluoroacetona en 600 ml de tolueno, enfriada a 5°C, 100 g de bencilamina. La temperatura sube a 25°C.

Se añaden entonces de una sola vez 9,4 g de para-tolueno sulfonato de piridinio. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se instala entonces un refrigerante coronado de un Dean-Stark y la mezcla de reacción se calienta en reflujo 4 horas, durante las cuales se recogen 25 ml de agua.

Después del enfriamiento, el sólido formado se filtra y se concentra el filtrado bajo presión reducida para dar 150 g de la [2,2,2-trifluoro-1-metil-et-(E)-iliden]-amina, en forma de un líquido incoloro, cuyas características son las siguientes:

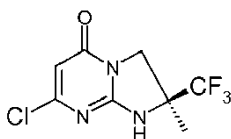
Espectrometría de masa:

Los espectros se han realizado por impacto electrónico en un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC).

EI: [M] +.: m/z 201; m/z 91 (pico de base)

Alternativamente, se puede preparar la (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona de la manera siguiente:

Fase h': (S)- 7-Cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



A una suspensión de 5,6 g de (S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona en 100 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 11 ml de oxicluro de fósforo. La mezcla resultante se calienta entonces a 70°C. Después de dos horas de agitación y después del control por LC/MS, la reacción se termina.

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge por 5 ml de agua fría y 200 ml de acetato de etilo. Sobre la mezcla obtenida, se añade sosa al 32% hasta pH = 6. La fase orgánica se separa entonces, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 6 g de la (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa:

Método A

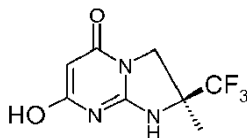
Tiempo de retención Tr (min) = 0,51

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 254; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 252

Poder rotatorio: PR= -64,8 +/-1,1; C=2,2mg/0,5ML DMSO.

5

Fase g': (S)-7-Hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



10 Sobre una mezcla de 5,4 g de malonato de dietilo en 50 ml de metanol, se añaden 8,4 g del bromhidrato de la (S)-4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina y 2,16 g de metilato de sodio.

15 La mezcla resultante se lleva a reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla obtenida se concentra en seco bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 20 ml de agua fría para obtener una suspensión espesa sobre la cual se añade el ácido clorhídrico al 25% hasta pH=5.

20 La suspensión resultante se agita en un baño de hielo durante dos horas, después se filtra sobre vidrio sinterizado. El insoluble obtenido se aclara con agua (2 veces 4 ml) después se seca para dar 5,6 g de la (S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

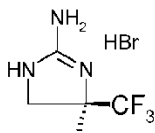
Tiempo de retención Tr (min) = 0,32

25

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 236; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 234

Poder rotatorio: PR= -5,6 +/-0,6; C=1,789mg/0,5ML MeOH.

30 Fase f': Bromhidrato de la (S)-4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina



35 Sobre una solución enfriada a 5°C de 2,3 g de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina en 10 ml de agua, se añade, por trozos pequeños, 1,7 g de bromuro de cianógeno manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 5 y 10°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se deja a 5°C durante 30 minutos. El baño de hielo se retira entonces y la mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.

40 La mezcla resultante se concentra entonces bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge 2 veces con 100 ml de etanol, después 2 veces con 100 ml de tolueno, cada vez con evaporación a sequedad. El sólido obtenido se tritura con éter etílico y después se filtra para dar 4,5 g de bromhidrato de la (S)-4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,14

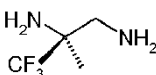
45

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 168

Poder rotatorio: PR= -5,2 +/-0,3; C=4,909mg/0,5ML DMSO.

50

Fase e': (S)-3,3,3-Trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina



55



En un matraz, se introducen 4,8 g del clorhidrato de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, 2,5 ml de agua y 100 ml de éter etílico. Se añaden, gota a gota, sobre la mezcla resultante, 4,5 ml de sosa al 32% hasta pH=12. La fase acuosa se decanta después y se extrae mediante 4 veces 200 ml de éter etílico.

- 5 Las fases orgánicas son reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y después concentradas bajo presión reducida (300 mbares / temperatura del baño = 25°C) para dar 2,3 g de la 3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, en forma de un aceite amarillo claro, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método B

10

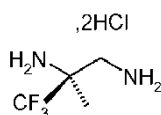
Tiempo de retención Tr (min) = 0,34

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 143; pico de base: m/z 126

15

Poder rotatorio: PR= -4,3+/-0,6; C=1,778mg/0,5ML DMSO.

Fase d': Diclorhidrato de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina



20

En un autoclave, se hidrogena a 22°C, bajo una presión de hidrógeno de 5 bares y durante 18 horas, una mezcla de 7 g de (R)-2-((S)-1-aminometil-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-2-fenil-etanol en 40,5 ml de metanol, 23,5 ml de ácido clorhídrico 3 N y 0,94 g de Pd(OH)2/C (20% p/p). La mezcla obtenida se filtra después y el filtrado se evapora en seco. El aceite obtenido se recoge por una solución de ácido clorhídrico 3 N (50 ml). La mezcla obtenida se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase acuosa se evapora después en seco, se recoge con metanol y después se evapora de nuevo en seco. El sólido amarillento obtenido se seca a vacío para conducir a 5,54 g (79%) del diclorhidrato de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propano-1,2-diamina, en forma de un sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes:

25

30

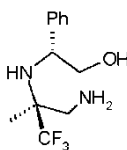
Espectro RMN 1 H (400 MHz, D2O): 1,55 (s, 3 H), 3,40 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,51 (d, J = 14,6 Hz, 1 H).

RMN 19F (400 MHz, D2O): - 81,08 (no calibrado con C6F6)

[D]: + 4,65 (C 2,2, CH3OH)

35

Fase c': (R)-2-((S)-1-Aminometil-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-2-fenil-etanol



40

En un matraz de tres bocas bajo argón, se añade, por porciones pequeñas, 1,6 g de hidruro de litio aluminio, sobre una solución enfriada a 4°C, de 2,5 g de (S)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-2-metil-propionitrilo en 250 ml de éter etílico anhidro. Se observa una fuerte liberación gaseosa con elevación de la temperatura a 8°C.

45

Al final de la adición, se deja subir la temperatura hasta la temperatura ambiente y después se deja la mezcla de reacción bajo agitación durante 18h. La mezcla obtenida se enfría a 4°C antes de la adición, gota a gota y muy lentamente, de 2 ml de agua. Se observa una fuerte liberación gaseosa con elevación de la temperatura hasta 12°C.

A la mezcla resultante mantenida a 4°C, se añade, gota a gota y muy lentamente, 2 ml de potasa al 15% después, todavía gota a gota y muy lentamente, 4 ml de agua.

50

El precipitado blanco formado se filtra y el filtrado obtenido se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra bajo presión reducida para dar 2,2 g de la (R)-2-((S)-1-aminometil-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-2-fenil-etanol cuyas características son las siguientes:

55

Espectrometría de masa: método A

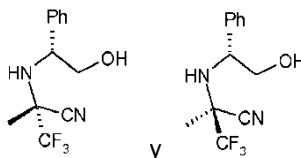
Tiempo de retención Tr (min) = 0,43

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 263

Poder rotatorio: PR= -51,2+/-1,3; C=1,576 mg/0,5ML DMSO.

Fase b': (S)-3,3,3-Trifluoro-2-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-2-metil-propionitrilo

5



En un matraz de tres bocas bajo argón, se añade, gota a gota, sobre una solución enfriada a 0°C de 5,3 g de (R)-2-metil-4-fenil-2-trifluorometil-oxazolidina en 100 ml de diclorometano, 3,4 g de cianuro de trimetilsililo después, gota a gota, 4,9 g de trifluoro eterato de boro. Se retira después el baño frío para dejar la temperatura subir hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas antes de la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH = 8. La fase orgánica se separa y después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

10

El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt: 80/20) para dar 3 g de (R)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-2-metil-propionitrilo, en forma de un aceite incoloro y 2,5 g de (S)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-2-metil-propionitrilo, en forma de un sólido blanco, cuyas características son:

15

Espectrometría de masa: método A

20

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86

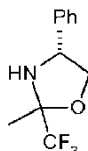
[M+H]<sup>+</sup>: m/z 259; [M-H+HCO<sub>2</sub>H]<sup>-</sup>: m/z 303

25

Poder rotatorio: PR= -89,0+/-1,4; C=2,440mg/0,5ML CHCl<sub>3</sub> y PR = -77,6+/-1,4; C=1,818mg/0,5ML DMSO.

Fase a': (R,S)-2-Metil-4-(R)-fenil-2-trifluorometil-oxazolidina

30



En un matraz de tres bocas coronado de un Dean-Stark, se añade sobre una solución de 5 g de trifluoroacetona en 180 ml de tolueno, 4,8 g de (R)-fenilglicinol después, de una sola vez, 0,8 g de ácido para-tolueno sulfonato de piridinio. La mezcla obtenida se calienta después en reflujo durante 18 horas durante las cuales se recoge 0,3 ml de agua.

35

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por filtración sobre sílice (eluyente: diclorometano) para dar 5,3 g de la (R,S)-2-metil-4-(R)-fenil-2-trifluorometil-oxazolidina, en forma de un líquido incoloro, cuyas características son las siguientes:

40

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96

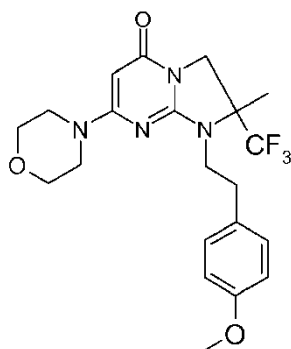
45

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 232

Poder rotatorio: PR= -23,4+/-0,8; C=1,794mg/0,5ML CH<sub>3</sub>OH.

Ejemplo 2: (R,S)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

50



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 120 mg de la (R,S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (preparada siguiendo el protocolo del ejemplo 1j pero a partir de la (R,S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona descrita en el ejemplo 1h) y de 420 mg de bromuro de 4-metoxifenilto. Después de la purificación por cromatografía sobre sílice (eluyente: gradiente del 0% al 20% del eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 28% 38/17/2 en el diclorometano), se obtienen 80 mg de la (R,S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,6-dimetil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

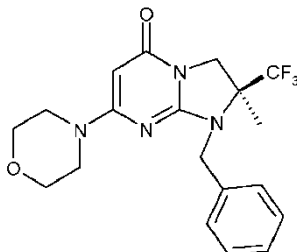
1,52 (s largo, 3 H); 2,73 a 2,84 (m, 1 H); 2,90 a 3,01 (m, 1 H); 3,36 a 3,59 (m, 6 H); 3,61 a 3,68 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 3,84 (d largo, J=12,5 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 6,87 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 439

Ejemplo 3: (S)-1-Bencil-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 281 mg de bromuro de bencilo, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio y añadiendo 10 mg de cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC). Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/02), se obtienen 70 mg de la (S)-1-bencil-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

1,60 (s, 3 H); 3,34 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 3,54 (m, 4 H); 3,97 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,16 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,57 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,77 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,89 (s, 1 H); 7,20 a 7,45 (m, 5 H)

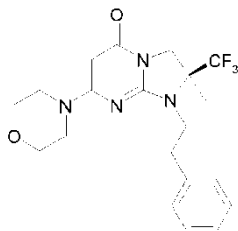
Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,89

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 395

Poder rotatorio: PR= -20,9+/-0,8; C=1,829mg/0,5ML DMSO.

Ejemplo 4: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-fenil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 304 mg del (2-bromoetil)benceno, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio y añadiendo 10 mg de cloruro de benciltriethylamonio (BTEAC). Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/02) se obtienen 120 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-fenil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz, en ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,52 (s, 3 H);

15 2,79 a 2,91 (m, 1H); 2,97 a 3,08 (m, 1 H); 3,40 a 3,51 (m, 5 H); 3,54 a 3,68 (m, 1 H); 3,64 (t, J=4,8 Hz, 4 H); 3,84 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 7,20 a 7,26 (m, 3 H); 7,27 a 7,37 (m, 2 H)

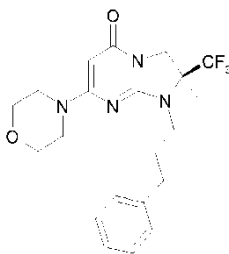
Espectrometría de masa: método B

20 Tiempo de retención Tr (min) = 4,14

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

Poder rotatorio: PR= -34,8+/-0,8; C=2,558mg/0,5ML DMSO.

25 Ejemplo 5: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(3-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 131 mg del 1-bromo-3-fenilpropano, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), se obtienen 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(3-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H:

40 1,61 (s, 3 H); 1,83 a 2,02 (m, 2 H); 2,62 (t, J=7,3 Hz, 2 H); 3,26 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,56 a 3,62 (m, 4 H); 3,86 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,08(d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,82 (s, 1 H); 7,14 a 7,23 (m, 3 H); 7,24 a 7,33 (m, 2 H).

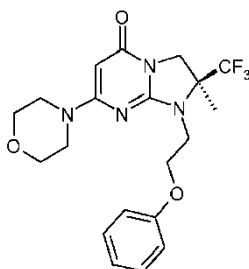
Espectrometría de masa: método B

45 Tiempo de retención Tr (min) = 4,27

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Poder rotatorio: PR= -1,5+/-0,4; C=2,576mg/0,5ML DMSO.

50 Ejemplo 6: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(2-fenoxi-etil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.



5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 143 mg del éter de (2-bromoetil)fenilo, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), se obtienen 124 mg du (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(2-fenoxi-etil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1 H:

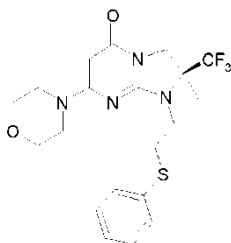
1,69 (s, 3 H); 3,35 a 3,44 (m, 4 H); 3,59 (t, J=4,7 Hz, 4 H); 3,63 a 3,73 (m, 1 H); 3,74 a 3,86 (m, 1 H); 3,92 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,10 a 4,30 (m, 3 H); 4,88 (s, 1 H); 6,83 a 7,00 (m, 3 H); 7,24 a 7,32 (m, 2 H).

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

20 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 425

Ejemplo 7: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(2-fenilsulfanil-etil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



25 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 143 mg del sulfuro de 2-bromoetilfenilo, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), se obtienen 96 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(2-fenilsulfanil-etil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H:

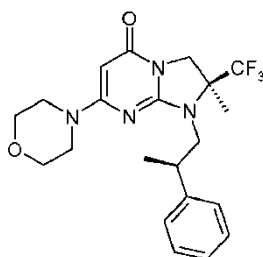
1,62 (s, 3 H); 3,05 a 3,17 (m, 1 H); 3,20 a 3,34 (m, 5 H); 3,40 a 3,51 (m, 1 H); 3,55 a 3,64 (s, 5 H); 3,83 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,10 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,86 (s, 1 H); 7,26 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,34 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 7,44 (d, J=7,5 Hz, 2 H).

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01

45 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 441

Ejemplo 8: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((R)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 143 mg del 1-bromo-2-fenilpropano, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), se obtienen 100 mg de (2S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((R y S)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

La separación de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((R)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona se ha realizado por cromatografía quiral:

fase estacionaria: Chiralpak AD, fase móvil: EtOH (04%) / MeOH (01%) / Heptano (95%).

El primer diaestereoisómero se concentra para dar 17 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((R)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H:

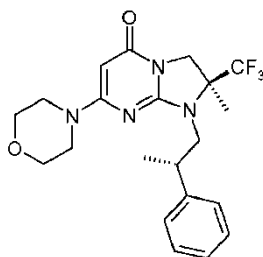
1,25 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 1,68 (s, 3 H); 3,32 a 3,51 (m, 7 H); 3,60 a 3,67 (m, 4 H); 3,91 (d, J=12,4 Hz, 1 H); 4,12 (d, J=12,4 Hz, 1 H); 4,87 (s, 1 H); 7,20 a 7,24 (m, 1 H); 7,25 a 7,36 (m, 4 H).

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 9: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((S)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



El segundo diaestereoisómero obtenido en el ejemplo 8 se concentra para dar 19 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((S)-2-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

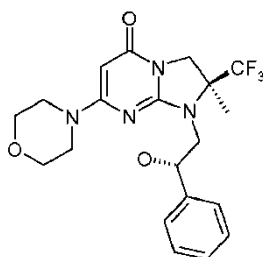
1,08 (s, 3 H); 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,35 a 3,70 (m, 12 H); 4,05 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 7,18 a 7,25 (m, 3 H); 7,27 a 7,34 (m, 2 H).

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 10: (S)-1-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realizacion descrito en el ejemplo 1, a partir de 200 mg de la (R,S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (preparada siguiendo el protocolo del ejemplo 1j pero a partir de la (R,S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona descrita en el ejemplo 1h) y de 0,4 ml de (S)-2-cloro-1-fenil-etanol, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio y añadiendo 10 mg de cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC). Después de la purificación por LC/MS preparativa y después vuelta a la base por paso sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/trietilamina 98/02/0,5), se obtienen 100 mg de la (S)-1-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

1,71 (s, 3 H); 3,17 (dd, J=9,7 y 14,4 Hz, 1 H); 3,40 a 3,52 (m, 4 H); 3,56 (dd, J=2,9 y 14,4 Hz, 1 H); 3,65 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,18 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,90 (s, 1 H); 5,06 a 5,15 (m, 1 H); 5,60 (d, J=4,4 Hz, 1 H); 7,23 a 7,43 (m, 5 H).

Espectrometría de masa: método A

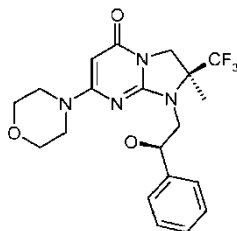
Tiempo de retención Tr (min) = 0,85

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 425; [MHCO<sub>2</sub>H-H]<sup>-</sup>: m/z 469

Poder rotatorio: PR= -45,1+/-1,0; C=2,151mg/0,5ML DMSO.

Las purificaciones anteriores conducen también a 36 mg del segundo diaestereoisómero, la (R)-1-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

Ejemplo 11: (S)-1-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realizacion descrito en el ejemplo 1, a partir de 275 mg de la (R,S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (preparada siguiendo el protocolo del ejemplo 1j pero a partir de la (R,S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona descrita en el ejemplo 1h) y de 0,155 ml de (R)-2-cloro-1-fenil-etanol. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice, (eluyente: diclorometano /metanol 97/03) y después de la purificación por LC/MS preparativa y retorno a la base por paso sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/trietilamina 98/02/0,5), se obtienen 40 mg de la (S)-1-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

1,10 (s, 3 H); 3,25 (dd, J=6,8 y 13,5 Hz, 1 H); 3,38 a 3,49 (m, 4 H); 3,64 (m, 6 H); 4,07 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 5,05 a 5,13 (m, 1 H); 5,55 (d, =4,2 Hz, 1 H); 7,20 a 7,45 (m, 5 H).

Espectrometría de masa: método B

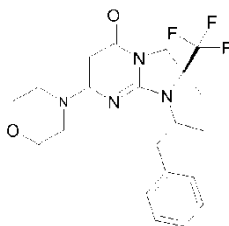
Tiempo de retención Tr (min) = 3,48

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 425; [M+HCO<sub>2</sub>H-H]<sup>-</sup>: m/z 469

Poder rotatorio: PR= +75,0+/-1,4; C=1,794mg/0,5ML DMSO.

Las purificaciones anteriores conducen también a un segundo diaestereoisómero, la (R)-1-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

Ejemplo 12: (2S)-2-metil-1-((R) o (S)-1-metil-2-fenil-etil)-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución de 400 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) en 5 ml de tolueno, se añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, una solución de 800 mg de sosa en 5 ml de agua después 90 mg de hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio y 524 mg de (R,S)-2-bromo-1-fenilpropano en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla obtenida se calienta entonces a 60°C durante diez y ocho horas. Después del enfriamiento, se añaden a la mezcla resultante 50 ml de acetato de etilo y una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 97/03) para dar 110 mg de un residuo que se purifica sobre columna quiral:

condiciones: fase estacionaria: Chiralpak IA; fase móvil: EtOH (05%) / Heptano (95%) después, segunda fase estacionaria: Hypersil C18 Elite, fase móvil: ACN (40%) / H<sub>2</sub>O (60%).

Se obtienen así 8,2 mg de la (S)-2-metil-1-(1-metil-2-fenil-etil)-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un único diaestereoisómero de configuración indeterminada sobre la cadena fenetilo y cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

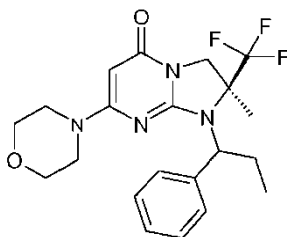
1,31 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,66 (s, 3 H); 3,01 a 3,13 (m, 1 H); 3,35 a 3,43 (m, 1 H); 3,45 a 3,49 (m, 4 H); 3,65 a 3,71 (m, 4 H); 3,74 (s, 1 H); 3,87 (d, J=12,2 Hz, 1 H); 4,06 (d, J=12,2 Hz, 1 H); 4,86 a 4,92 (m, 1 H); 7,15 a 7,25 (m, 3 H); 7,28 a 7,35 (m, 2 H)

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,30

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 13: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((R) o (S)-1-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



La separación cromatográfica descrita anteriormente, en el ejemplo 12, también ha dado 11,2 mg de un primer diaestereoisómero de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(1-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, de configuración indeterminada sobre la cadena bencilo y cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:



0,90 (t, J=7,5 Hz, 3 H); 1,57 (s, 3 H); 2,34 a 2,47 (m, 2 H); 3,39 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,86 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,48 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,30 a 7,36 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

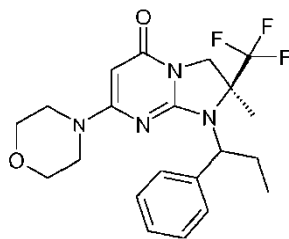
5

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,25

10 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 14: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-((S) o (R)-1-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



15

La separación quiral descrita anteriormente, en el ejemplo 12, también ha dado 40,5 mg del segundo diaestereoisómero de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-(1-fenil-propil)-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, de configuración indeterminada sobre la cadena bencilo y cuyas características son las siguientes:

20

Espectro RMN 1 H:

0,89 (t, J=7,5 Hz, 3 H); 1,71 (s, 3 H); 1,94 a 2,08 (m, 1 H); 2,52 a 2,59 (m, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,98 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,12 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,50 (dd, J=7,1 y 8,6 Hz, 1 H); 4,92 (s, 1 H); 7,21 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,29 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

25

Espectrometría de masa: método B

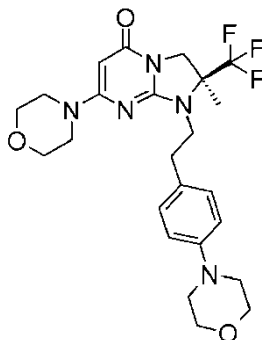
Tiempo de retención Tr (min) = 4,14

30

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 15: (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

35



A una solución de 100 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) en 5 ml de tetrahidrofurano, se añaden 135 mg de 2-(4-morfolino-fenil)etanol y 223 mg de trifenilfosfina soportada sobre polímero (3 mmoles/g). Después de la agitación durante cinco minutos a temperatura ambiente, se añade 0,12 ml de azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción resultante se agita entonces durante una noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), para dar 40 mg de la (S)-2-metil-7-morfolin-4-il-1-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

40

45

Espectro RMN 1 H:

1,53 (s, 3 H); 2,70 a 2,81 (m, 1 H); 2,86 a 2,98 (m, 1 H); 3,02 a 3,08 (m, 4 H); 3,35 a 3,58 (m, 6 H); 3,62 a 3,67 (m, 4 H); 3,70 a 3,75 (m, 4 H); 3,84 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 6,88 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

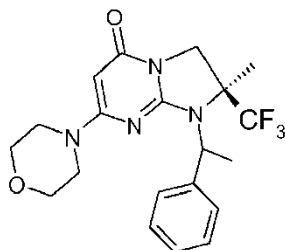
5

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87

10 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 494; [M+2H]<sup>2+</sup>: m/z 247,5 (pico de base)

Ejemplo 16: (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-((R) y (S)-1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



15

Fase b:

En un matraz, se introducen 190 mg de la (S)-7-cloro-2-metil-1-(1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona y 3 ml de morfolina. La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97,5/2,5) para dar 28 mg de una mezcla 1/2 de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

20

25 Espectro RMN 1 H:

Mezcla 2/3 - 1/3 de diaestereoisómeros con: 1,74 a 1,79 (m, 5 H); 1,82 (d, J=7,0 Hz, 1 H); 3,16 a 3,26 (m, 4 H); 3,41 a 3,56 (m, 4 H); 3,91 a 4,02 (m, 1 H); 4,13 (d, J=12,5 Hz, 0,65 H); 4,17 (d, J=12,5 Hz, 0,35 H); 4,79 (s, 0,65 H); 4,85 (s, 0,35 H); 4,86 a 4,94 (m, 1 H); 7,16 a 7,26 (m, 1 H); 7,27 a 7,35 (m, 2 H); 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1,3 H); 7,46 (d, J=7,8 Hz, 0,7 H)

30

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93 y 0,94 con mezcla 2/3 - 1/3 de diaestereoisómeros

35

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

Fase a:

En un matraz, se introducen 200 mg de (S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona preparados (ejemplo 1i) en 5 ml de tetrahidrofurano, 192 mg de (R,S)-feniletanol y 537 mg de trifetilfosfina soportada sobre polímero (3 mmoles/g). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añaden 275 mg de (E)-diazono-1,2-dicarboxilato de dietilo (DIAD). La mezcla de reacción se agita después durante 4 horas a temperatura ambiente antes de la filtración. El filtrado se concentra entonces bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt: 96/04) para dar 200 mg de una mezcla 90/10 de los dos diaestereoisómeros de la (S)-7-cloro-2-metil-1-(1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

40

45

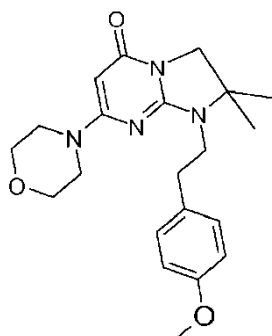
Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,56 y 4,47 (mezcla de diaestereoisómeros 90% -10%)

50

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 358

55 Ejemplo 17: 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Fase e: 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

5 El producto se prepara siguiendo el modo de realizacion descrito en el ejemplo 1, a partir de 100 mg de la 2,2-dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y de 0,94 ml de bromuro de 4-metoxifenetilo, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 98/02), se obtienen 39 mg de la 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1 H:

1,21 (s, 6 H); 2,83 (t, J=7,7 Hz, 2 H); 3,32 a 3,38 (m, 2 H); 3,40 a 3,45 (m, 4 H); 3,59 (s, 2 H); 3,61 a 3,65 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 4,78 (s, 1 H); 6,86 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

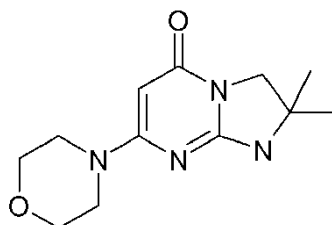
15 Espectrometría de masa: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 385

20

Fase d: 2,2-Dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



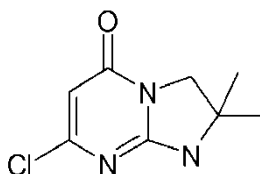
25 Una mezcla de 1 g de la 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y de 10 ml de morfolina se calienta a 120°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/03) para dar 650 mg de la 2,2-dimetil-7-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona cuyas características son las siguientes:

30

Espectrometría de masa: método A

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 251

35 Fase c: 7-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



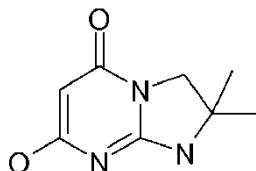
40 En un matraz, se introducen 4,5 g de la 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y 35 ml de oxiclórico de fósforo. La mezcla resultante se calienta entonces a 120°C durante tres horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añade hielo, después se añaden sosa concentrada hasta la obtención de un pH próximo a 5-6. El sólido formado se

filtra para dar 1 g de la 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de sólido marrón, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método B

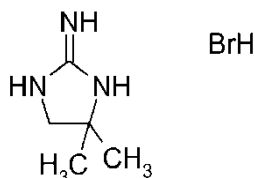
[M+H]<sup>+</sup>: m/z 200; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 198

Fase b: 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Se procede siguiendo el modo de realización descrito en la fase g del ejemplo 1, a partir de 5 g de bromhidrato de la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ilidenamina, de 4 ml de malonato de dietilo y de 2,8 g de metilato de sodio. Se obtienen así 4,5 g de 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona, en forma de un sólido blanco.

Fase a: Bromhidrato de la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ilidenamina



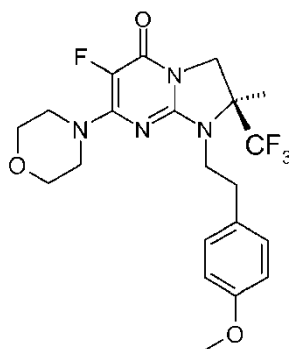
Se procede siguiendo el modo de realización descrito en la fase f del ejemplo 1 a partir de 21 g de 1,2-diamino-2-metilpropano y de 25,3 g de bromuro de cianógeno. Se obtienen así 46 g de bromhidrato de la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ilidenamina, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método B

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 114

Ejemplo 18: (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

Fase e:



La separación de los dos enantiómeros de la (2R, 2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona se ha realizado por cromatografía quiral a partir de 130 mg de la mezcla racémica:

Fase estacionaria: Chiralcel OJ 20µm; fase móvil: EtOH (100%)

Se obtienen así 62 mg de la (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (500MHz):

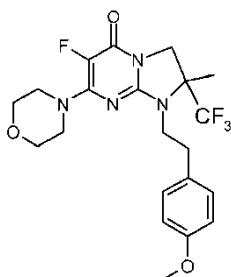
1,55 (s, 3 H); 2,79 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 3,41 (m, 1 H); 3,52 (m, 1 H); 3,59 (m, 4 H); 3,69 (m, 4 H); 3,74 (s, 3 H); 3,94 (d, J=12,3 Hz, 1 H); 4,17 (d, J=12,3 Hz, 1 H); 6,89 (d, J=8,2 Hz, 2 H); 7,15 (d, J=8,2 Hz, 2 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 457

10 Fase d: (2R, 2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



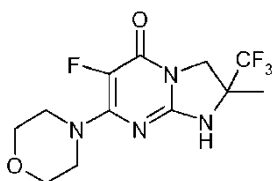
15 A una solución de 120 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona en 5 ml de acetonitrilo se añaden 243 mg de carbonato de cesio y 120 mg de bromuro de 4-metoxifenilo. La mezcla de reacción se calienta entonces a 60°C durante siete horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 5 ml de agua fría y 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97,5/2,5) para dar 130 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: Método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,27

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 457

30 Fase c: (2R, 2S)-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



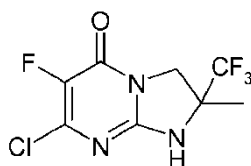
35 Una mezcla de 220 mg de la (2R, 2S)-7-cloro-6-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona en 3 ml de morfolina se calienta a 60°C durante tres horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 5 ml de agua fría y 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 220 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55

45 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 323; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 321

Fase b: (2R, 2S)-7-cloro-6-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



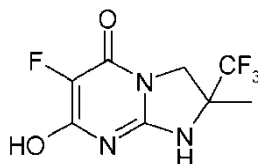
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase h del ejemplo 1 a partir de 430 mg de la (2R,2S)-6-fluoro-7-hidroxi-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (tal como se aísla en la etapa (a) a continuación) en lugar de la (2R, 2S)-7-hidroxi-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y 0,800 ml de oxocloruro de fósforo. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97/03), se obtienen 220 mg de la (2R, 2S)-7-cloro-6-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: Método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,92

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 272; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 270

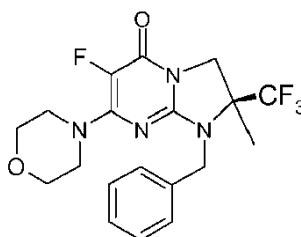
Fase a: (2R, 2S)-6-fluoro-7-hidroxi-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



El producto se prepara según el modo de realización descrito en la fase g del ejemplo 1 a partir de 1 g de 4-metil-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ilidenamina, 605 mg de fluoro-propanedioato de dimetilo en lugar del malonato de dietilo y 440 mg de metilato de sodio. Se obtienen así 490 mg de una mezcla que contiene un 50% de la (2R, 2S)-6-fluoro-7-hidroxi-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 19: (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

Fase b:



La separación de los dos enantiómeros de la (R,S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona se ha realizado por cromatografía quiral a partir de 75 mg de la mezcla racémica:

Fase estacionaria: Whelk 01 RR

Fase móvil: Heptano 80% EtOH 20%

Se obtienen así 35 mg de la (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

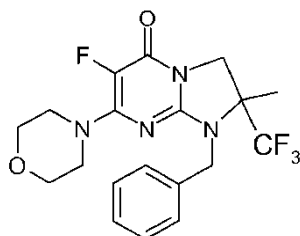
1,63 (s, 3 H); 3,45 (m, 4 H); 3,53 (m, 4 H); 4,06 (d, J=12,2 Hz, 1 H); 4,21 (d, J=12,2 Hz, 1 H); 4,55 (d, J=16,5 Hz, 1 H); 4,61 (d, J=16,5 Hz, 1 H); 7,22 a 7,28 (m, 1 H); 7,29 a 7,38 (m, 4 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95;

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 413

5 Fase a: (R,S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



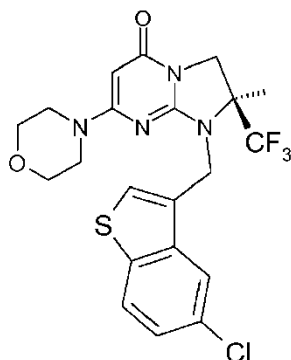
10 A una solución de 100 mg de la (R,S)-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (preparada siguiendo el protocolo del ejemplo 18c) en 5 ml de acetonitrilo, se añaden 121 mg de carbonato de cesio y 0,074 ml de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción resultante se concentra bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 5 ml de agua fría y 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 97,5/2,5) para dar 75 mg de la (R,S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: Método B

20 Tiempo de retención Tr (min) = 4,10

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 413

25 Ejemplo 20: (2S)-1-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j) y de 103 mg de 3-(bromometil)-5-cloro-1-benzotiofeno, sustituyendo el hidruro de sodio por el carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (método C), se obtienen 49 mg de la (2S)-1-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

40 1,65 (s, 3 H); 3,31 a 3,36 (m, 4 H); 3,53 (m, 4 H); 3,98 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,17 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,82 (d, J=16,5 Hz, 1 H); 4,90 a 4,98 (m, 2 H); 7,41 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 8,03 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H)

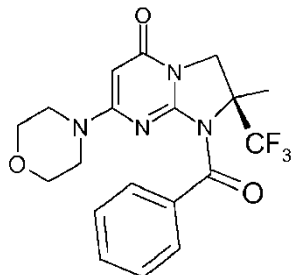
Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 1,06

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 485

Ejemplo 21: (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilcarbonil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

5



A una solución de 150 mg de la (2S)-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1j), en 3 ml de tetrahidrofurano, se añaden 14,2 mg de hidruro de sodio. Después de 25 minutos de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se añade 0,092 ml de cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir 1,5 ml de una solución saturada en bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separa sucesivamente, se lava por una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 98/02), se obtienen 49 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilcarbonil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un sólido marrón, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:  
1,96 (s, 3 H); 2,72 a 2,92 (m, 4 H); 3,24 a 3,36 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,34 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 5,01 (s, 1 H); 7,45 (t, J=7,6 Hz, 2 H); 7,53 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,63 (d, J=7,6 Hz, 2 H)

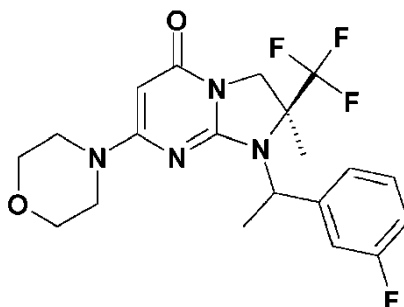
Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,76

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

Ejemplo 22: (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

30



Fase b:

La separación de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-1-[1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona se ha realizado por cromatografía quiral a partir de 66 mg de una mezcla 65/35 de los dos diaestereoisómeros: Fase estacionaria: Chiralpak AD 20µm 8\*35cm; fase móvil: Heptano 85% EtOH 15%

Se obtienen así 21 mg de la (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (500MHz):

1,76 (s, 3 H); 1,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,16 a 3,28 (m, 4 H); 3,41 a 3,55 (m, 4 H); 4,03 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,82 (s, 1 H); 4,90 (q, J=6,8 Hz, 1 H); 7,07 (dt, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,27 a 7,40 (m, 3 H)

Espectrometría de masa: método B



Tiempo de retención Tr (min) = 4,07

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 427

5 Fase a: (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

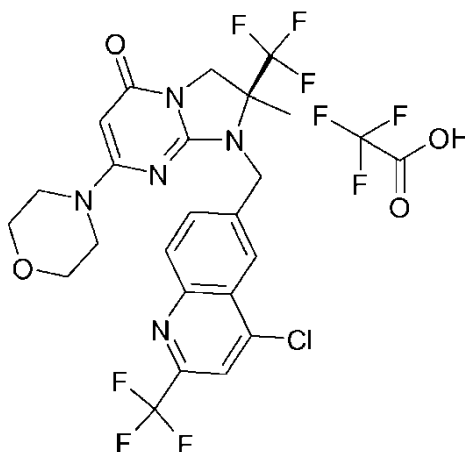
10 El producto puede ser preparado siguiendo el modo de realización descrito en la fase d del ejemplo 18 pero a partir de 300 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 643 mg de carbonato de cesio y de 234 mg de 1-(1-cloroetil)-3-fluorobenceno en 13 ml de acetonitrilo. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/03), se obtienen 66 mg de una mezcla 65/35 de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un residuo pegajoso amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59 y 0,67; mezcla de los diestereoisómeros

20 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 427; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 425

25 Ejemplo 23: -trifluoroacetato de (2S)-1-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolín-6-il]metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 95 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 101 mg de 6-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluorometil)quinoleína, sustituyendo el hidruro de sodio por 203 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (método C), se obtienen 40 mg de la (2S)-1-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolín-6-il]metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de una sal del ácido trifluoroacético y en forma de un polvo beige, cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,74 (s, 3 H); 3,26 a 3,31 (m, 4 H); 3,45 a 3,50 (m, 4 H); 4,03 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,90 (s, 1 H); 4,93 (s, 2 H); 8,03 (dd, J=2,0 y 8,8 Hz, 1 H); 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

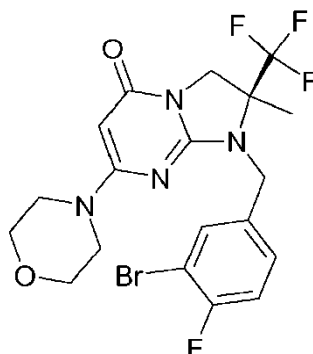
Tiempo de retención Tr (min) = 1,08

45 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 548

Ejemplo 24: (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

50

Quiral



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 106 mg de 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (método C), se obtienen 50 mg de la (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona en forma de un semi-sólido blanco roto cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,66 (s, 3 H); 3,29 a 3,41 (m, 4 H); 3,49 a 3,60 (m, 4 H); 3,98 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,60 (s, 2 H); 4,89 (s, 1 H); 7,33 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 7,38 a 7,46 (m, 1 H); 7,76 (dd, J=2,0 y 6,8 Hz, 1 H)

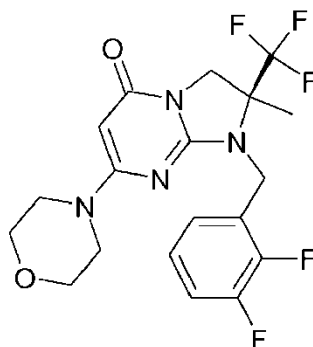
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,00

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 491

Ejemplo 25: (2S)-1-(2,3-difluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

Quiral



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 82 mg de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (Método C), se obtienen 90 mg de la (2S)-1-(2,3-difluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un semi-sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,67 (s, 3 H); 3,26 a 3,35 (m, 4 H); 3,49 a 3,58 (m, 4 H); 3,99 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,18 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,69 (s, 2 H); 4,89 (s, 1 H); 7,18 (m, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 7,34 (m, 1 H)

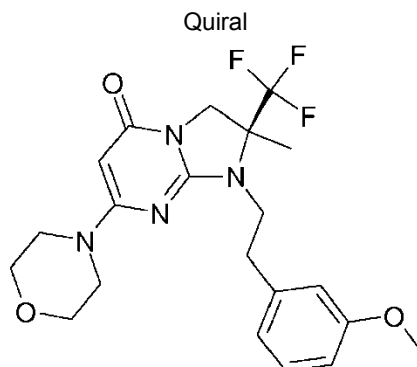
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 431

Ejemplo 26: (2S)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

5



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 85 mg de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (Método C), se obtienen 65 mg de la (2S)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes:

10

15

Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,55 (s, 3 H); 2,82 (m, 1 H); 2,98 (m, 1 H); 3,39 a 3,52 (m, 5 H); 3,54 a 3,67 (m, 5 H); 3,73 (s, 3 H); 3,84 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,12 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 6,79 (m, 3 H); 7,22 (m, 1 H)

20

Espectrometría de masa: método A

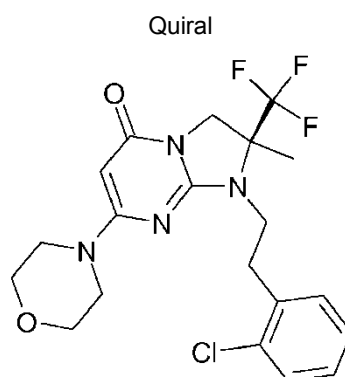
Tiempo de retención Tr (min) = 0,96

25

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 439

Ejemplo 27: (2S)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

30



El producto se prepara según el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 87 mg de 1-(2-bromoetil)-2-clorobenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (Método C), se obtienen 40 mg de la (2S)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes:

35

40

Espectro RMN 1 H (400MHz):

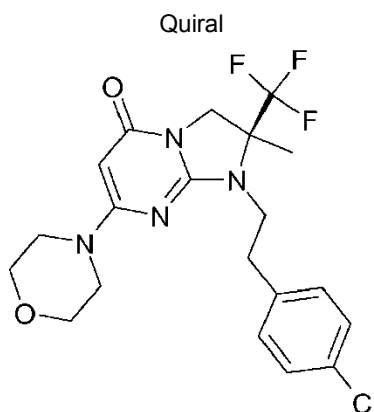
1,56 (s, 3 H); 3,02 (m, 1 H); 3,16 (m, 1 H); 3,31 a 3,53 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 3,57 a 3,67 (m, 5 H); 3,86 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1H); 4,87 (s, 1 H); 7,24 a 7,36 (m, 3 H); 7,41 a 7,47 (m, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,04

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 443

Ejemplo 28: (2S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 87 mg de 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (Método C) se obtienen 65 mg de la (2S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un polvo blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

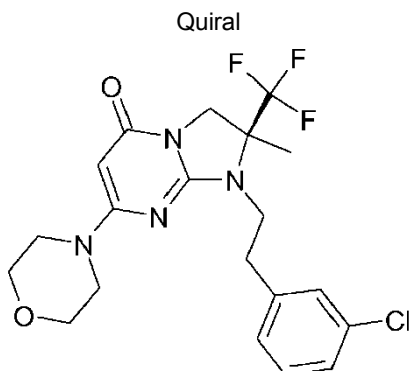
1,53 (s, 3 H); 2,81 a 2,91 (m, 1 H); 2,95 a 3,06 (m, 1 H); 3,32 a 3,51 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 3,55 a 3,67 (m, 5 H); 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,87 (s, 1 H); 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2 H); 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,05

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 443

Ejemplo 29: (2S)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 100 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona (ejemplo 1j) y de 87 mg de 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno, sustituyendo el hidruro de sodio por 214 mg de carbonato de cesio. Después de la purificación por HPLC / MS preparativa (Método C), se obtienen 38 mg de la (2S)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-2-metil-7-

(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H:

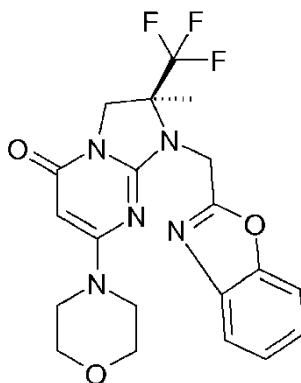
1,56 (s, 3 H); 2,83 a 2,93 (m, 1 H); 2,96 a 3,05 (m, 1 H); 3,31 a 3,55 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 3,58 a 3,68 (m, 5 H); 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,88 (s, 1 H); 7,19 (d largo, J=7,5 Hz, 1 H); 7,26 a 7,39 (m, 3 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,04

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 443

Ejemplo 30: (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



Fase b:

En un horno microondas se colocan 210 mg de la (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-7-cloro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona en 2 ml de morfolina. Después de 18 minutos de irradiación por microondas a una temperatura de 85°C, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La mezcla obtenida se lava con agua y después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio antes de ser secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada in seco bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: gradiente del 0 al 50% de MeOH), se obtienen 112 mg de la (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un merengue amarillo, cuyas características son las siguientes:

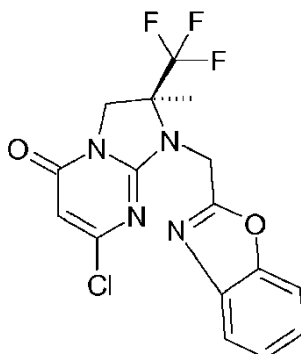
Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,76 (s, 3 H); 3,17 a 3,24 (m, 4 H); 3,32 a 3,41 (m, 4 H); 4,02 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,24 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,85 (s, 1 H); 4,95 (s, 2 H); 7,32 a 7,42 (m, 2H); 7,66 a 7,75 (m, 2 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 436; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 434



Fase a: (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)-2-metil-7-cloro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

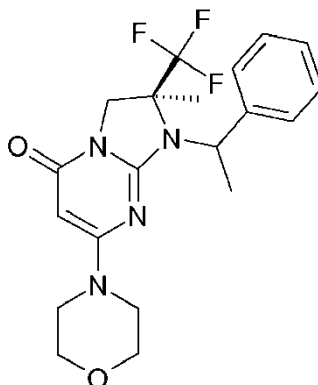
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la fase k del ejemplo 1 a partir de 160 mg de la (2S)-7-cloro-2-metil-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (ejemplo 1 fase h'), 106 mg de 2-(clorometil)-1,3-benzoxazol, sustituyendo el hidruro de sodio por 360 mg de carbonato de cesio. Después de 15 horas de reacción a una temperatura próxima a 20°C y tratamiento como se describe en el ejemplo 1k, se obtienen 211 mg de (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)-7-cloro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un merengue marrón, cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A;

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 385

Tiempo de retención Tr (min) = 1,30mn

Ejemplo 31: (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletíl]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



Fase b:

La separación de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R y 1S)-1-feniletíl]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona se ha realizado por cromatografía quiral a partir de 60 mg de una mezcla 65/35 de los dos diaestereoisómeros:

Fase estacionaria: Chiralpak AD 20µm 8\*35cm

Fase móvil: Heptano (90%) EtOH (5%) MeOH (5%)

Se obtienen así 16,4 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1 R o 1S)-1-feniletíl]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1 H)-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,76 (s, 3 H); 1,82 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,12 a 3,25 (m, 4 H); 3,37 a 3,55 (m, 4 H); 3,99 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,17 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,79 (s, 1 H); 4,87 (q, J=6,8 Hz, 1 H); 7,17 a 7,27 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 7,46 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

Espectrometría de masa: Método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,04

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

5 Poder rotatorio: PR= +16,6+/-0,7; c = 2,08mg/0,5ML DMSO.

Fase a: (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-((1R y 1S)-1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

10 El producto se puede preparar como se describe en la fase d del ejemplo 18 pero a partir de 500 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 1 g de carbonato de cesio y de 346 mg de (1-cloroetil)benceno en 25 ml de acetonitrilo. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 97/03), se obtienen 60 mg de una mezcla 65/35 de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-((1R y 1S)-1-feniletil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un polvo naranja, cuyas características son las siguientes:

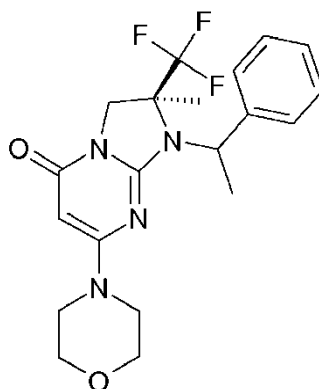
Espectrometría de masa: método B

20 Tiempo de retención Tr (min) = 4,00 y 4,04; mezcla de isómeros 2/3-1/3

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

Ejemplo 32: (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

25



30 La separación quiral descrita anteriormente, en la fase b del ejemplo 31, ha dado también 27,9 mg del segundo diaestereoisómero de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R y 1S)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

35 1,76 (d, J=7,0 Hz, 3 H); 1,77 (s, 3 H); 3,17 a 3,25 (m, 4 H); 3,49 (m, 4 H); 3,96 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,85 (s, 1 H); 4,90 (q, J=7,0 Hz, 1 H); 7,20 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,30 (t, J=7,6 Hz, 2 H); 7,42 (t, J=7,6 Hz, 2 H)

Espectrometría de masa: método B

40 Tiempo de retención Tr (min) = 4,00

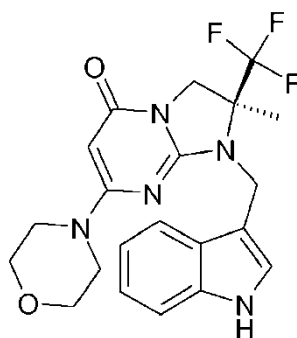
[M+H]<sup>+</sup>: m/z 409

45 Poder rotatorio: PR= -95,7+/-1,6; c = 951mg/0,5ML DMSO.

Ejemplo 33: (2S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

50 Fase c:

Quiral



5 A una solución de 200 mg de 3-[[2-(2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 3 ml de cloruro de metileno se añade 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de una noche a una temperatura próxima a 20°C, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida. Después de la purificación por LC MS preparativa (Método D), se concentra el acetonitrilo y después se extrae la fase acuosa por acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra en seco, bajo presión reducida. El residuo se recoge por agua y después se liofiliza. Se obtienen así 75 mg de (2S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un liofilizado de color rosado, cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,54 (s, 3 H); 3,41 a 3,48 (m, 4 H); 3,57 a 3,64 (m, 4 H); 3,87 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,65 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 4,90 (s, 1 H); 4,96 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 6,97 (dt, J=1,0 y 8,1 Hz, 1 H); 7,08 (dt, J=1,0 y 8,1 Hz, 1 H); 7,32 a 7,39 (m, 2 H); 7,65 (d largo, J=8,1 Hz, 1 H); 10,97 (ancho s, 1 H)

20 Espectrometría de masa: Método A

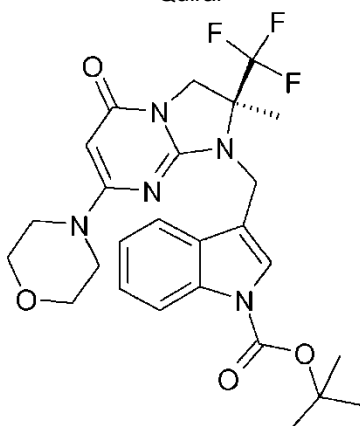
Tiempo de retención Tr (min) = 0,91

25 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 434;

Fase b: 3-[[2-(2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo

30

Quiral

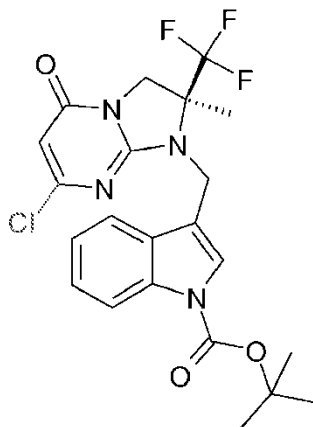


35 El producto se prepara según el modo de realización descrito en la fase b del ejemplo 30, pero a partir de 371 mg de 3-[[7-cloro-(2S)-2-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo, en 5 ml de morfolina. Después de 20 minutos de irradiación microondas a una temperatura de 90°C, y purificación por cromatografía sobre columna de sílice de la mezcla de reacción (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: gradiente de 100/0 a 90/10), se obtienen 200 mg de 3-[[2-(2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

40

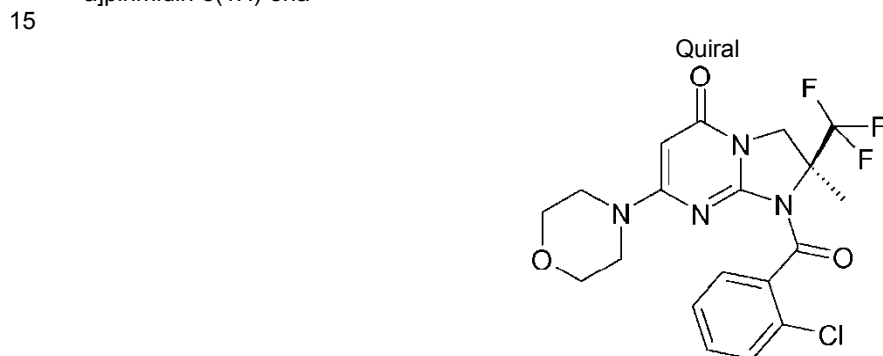


Fase a: 3-[[7-cloro-(2S)-2-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo



5 El producto se puede preparar como se describe en la fase a del ejemplo 30 pero a partir de 204 mg 7-cloro-(2S)-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 250 mg de 3-(bromometil)-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo y de 525 mg de carbonato de cesio sustituyendo el acetonitrilo por la dimetilformamida. Después de cuatro días de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se obtienen 370 mg de una mezcla que contiene 3-[[7-cloro-(2S)-2-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-1(5H)-il]metil]-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

10 Ejemplo 34: Síntesis de (2S)-1-[(2-clorofenil)carbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



15 El producto se puede preparar como se describe en el ejemplo 21 pero a partir de 200 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 31 mg de hidruro de sodio a 60% en el aceite y de 115 mg de cloruro de 2-clorobenzoilo en 4 ml de tetrahydrofurano. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol; gradiente de 100/0 a 97/03), se obtienen 74 mg de la (2S)-1-[(2-clorofenil)carbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un merengue marfil, cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz):

2,03 (s, 3 H); 2,70 a 2,93 (m, 4 H); 3,33 a 3,41 (m, 4 H); 4,07 (m extendido, 1 H); 4,35 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 5,04 (s, 1 H); 7,40 a 7,58 (m, 4 H)

25 Espectrometría de masa: método A

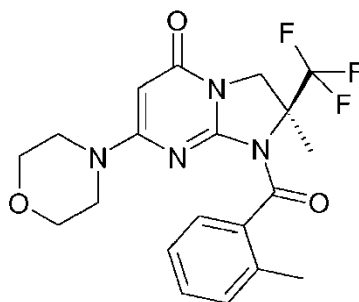
Tiempo de retención Tr (min) = 0,89

30 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 443

35 Ejemplo 35: (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)carbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

40

Quiral



El producto se puede preparar como se describe en el ejemplo 21 pero a partir de 200 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 31 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 101 mg de cloruro de 2-metilbenzoilo en 4 ml de tetrahidrofurano. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; gradiente de 100/0 a 97/03), se obtienen 44 mg de la (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)carbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un merengue marfil, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

2,03 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H); 2,70 a 2,90 (m, 4 H); 3,23 a 3,41 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 4,04 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 7,16 a 7,42 (m, 4 H)

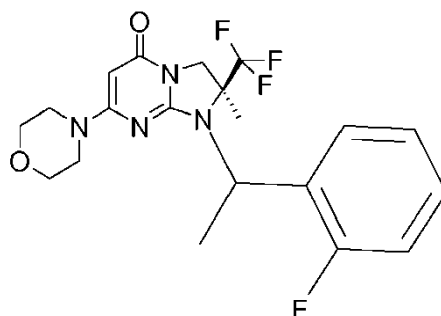
Espectrometría de masa: Método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,92

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 423

Ejemplo 36: (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

Fase b:



La separación de los dos diaestereoisómeros de la (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona se ha realizado por cromatografía quiral a partir de 89 mg de una mezcla de los dos diaestereoisómeros: Fase estacionaria: Chiralpak AD 20µm 8\*35cm; fase móvil: Heptano (85%) EtOH (15%).

Se obtienen así 51,2 mg de la (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un merengue blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (500MHz):

1,73 (s, 3 H); 1,81 (d, J=7,1 Hz, 3 H); 3,33 a 3,37 (m, 4 H); 3,58 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,96 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,95 (s, 1 H); 5,03 (q, J=7,1 Hz, 1 H); 7,11 a 7,19 (m, 2 H); 7,23 a 7,34 (m, 1 H); 7,67 a 7,76 (m, 1 H)

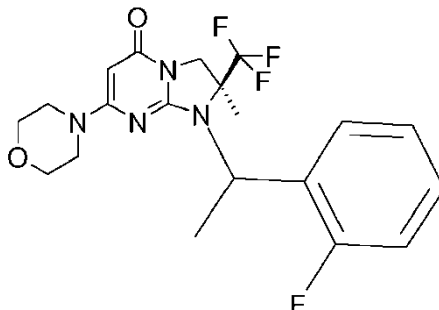
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 427

Fase a: (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

5



El producto se puede preparar como se describe en la fase d del ejemplo 18 pero a partir de 300 mg de la (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, de 643 mg de carbonato de cesio y de 234 mg de 1-(1-cloroetil)-2-fluorobenceno en 13 ml de acetonitrilo. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/03), se obtienen 89 mg de una mezcla 35/65 de los dos diastereoisómeros de la (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, en forma de un polvo blanco-amarillo, cuyas características son las siguientes:

10

15

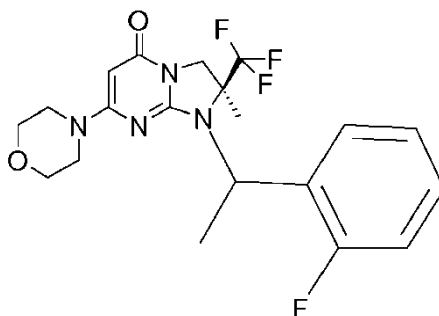
Espectrometría de masa: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,98 y 0,96: mezcla 35/65 de los dos diaestereoisómeros

20

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 427

Ejemplo 37: (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona



25

La separación quiral descrita anteriormente, en la fase b del ejemplo 36, ha dado también 26,8 mg del segundo diaestereoisómero de la (2S)-1-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona, cuyas características son las siguientes:

30

Espectro RMN 1 H (500MHz):

1,64 (s, 3 H); 1,84 (d, J=7,0 Hz, 3 H); 3,25 a 3,38 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 3,50 a 3,63 (m, 4 H); 3,91 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1 H); 4,86 (s, 1 H); 5,06 (q, J=7,0 Hz, 1 H); 7,14 a 7,22 (m, 2 H); 7,30 a 7,38 (m, 1 H); 7,71 (m, 1 H)

35

Espectrometría de masa: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,98

40

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 427

Ejemplo 38: Composición farmacéutica

45

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 1..... 0,2 g  
 Excipiente para un comprimido terminado..... 1 g  
 (detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

5 El ejemplo 1 se toma como ejemplo de preparación farmacéutica, pudiendo esta preparación ser realizada, si se desea, con otros productos de fórmula (I) según la presente invención y en particular en ejemplos en la presente solicitud, entre los ejemplos 2 a 37 y 39 a 43

10 Los productos de la tabla siguiente, que son unos productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente constituyen los ejemplos 39 a 43 de la presente invención. Estos productos de los ejemplos 39 a 43 son preparados como se indica anteriormente en la parte experimental y son caracterizados por los resultados fisicoquímicos dados en esta tabla.

Ejemplo	Nombre	Espectrometría de masa: Método E	
		Tr (min)	[M+H] <sup>+</sup> : m/z
Ejemplo 39	(S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	0,69	m/z 503
Ejemplo 40	(S)-1-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	0,74	m/z 455
Ejemplo 41	(S)-1-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	0,80	m/z 489
Ejemplo 42	(S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	0,76	m/z 473
Ejemplo 43	(S)-1-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	0,77	m/z 489

15 Parte farmacológica:

Protocolos experimentales

20 Procedimientos experimentales *in vitro*

La actividad inhibidora de las moléculas sobre la fosforilación de AKT se mide o bien por transferencia western mediante la técnica descrita a continuación, o bien por la técnica MSD Multi-spot Biomarker, detección de Meso Scale Discovery también descrita a continuación. Se ha demostrado en un conjunto de moléculas que las 2 técnicas dan unos resultados compatibles.

25 Estudio de la expresión de pAKT en las células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por transferencia western (Test A):

30 Este ensayo se basa en la medición de la expresión de la proteína AKT fosforilada sobre la serina 473. La fosforilación de AKT (pAKT) se mide por transferencia western en la línea de carcinoma de próstata humana PC3 (ATCC CRL-1435), utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente pAKT-S473.

35 El día 1, las células PC3 se inseminan en placas de 6 pocillos (TPP, #92006) a la concentración de 0,8x10<sup>6</sup> células/pocillo en 1800 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene un 10% de suero fetal de ternera (SVF Gibco, #10500-056) y un 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), e incubadas a 37°C, un 5% de CO<sub>2</sub>, durante una noche.

40 El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2 horas a 37°C en presencia de un 5% de CO<sub>2</sub>. Las moléculas diluidas en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una solución madre concentrada 10 veces, siendo el porcentaje final de DMSO del 0,1%. Las moléculas se ensayan o bien a una sola concentración inferior o igual a 10 µM, o bien a concentraciones crecientes en un intervalo que puede extenderse a menos de 1 nM a 10 µM.

45 Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Después de la aspiración del medio de cultivo, las células se aclaran mediante 1 ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), se recuperan por raspado en 200 µl de tampón HNTG completo y se transfieren en placas de 96 pocillos (Greiner #651201), y se lisan durante 1 hora sobre hielo. El tampón HNTG se compone de la mezcla siguiente: Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, tritón 1%, glicerol 10%, con adición extemporánea de una pastilla de Protease Inhibitor Cocktail Mini (Roche 1836153) y de una pastilla de Phosphate Inhibitor Cocktail (Roche 104906837001) para 10 ml de tampón.

## ES 2 627 428 T3

5 El lisado se centrifuga 10 minutos a 6000 rpm. Se recuperan 155  $\mu$ l de sobrenadante. Se incuban 150  $\mu$ l para desnaturalización durante 5 minutos a 95°C en presencia de tampón NuPAGE LDS Sample Buffer 4X diluido 4 veces (ref. InVitrogen NP0007) y de NuPAGE Sample Reducing Agent 10X diluido 10 veces (Ref. InVitrogen NP0009). Estas muestras se congelan después a -20°C. Se dosifican 5  $\mu$ l mediante la técnica microBCA según la ficha técnica del MicroBCA Proteine Assay Kit (Pierce #23235).

10 Para la separación de las proteínas, se depositan 20  $\mu$ g de proteínas sobre gel NU-PAGE 4-12% Bis Tris Gel 12 pocillos (Ref InVitrogen NP0322BOX) y la migración se efectúa durante 1h30 en tampón de migración NU-PAGE MOPS SDS Running Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0001), a 150 Voltios.

15 El gel se transfiere después sobre una membrana Invitrolon PVDF (Invitrogen #LC2007) previamente permeabilizada durante algunos segundos en etanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).

20 La transferencia se efectúa en una cuba Biorad a 30 Voltios durante la noche o a 60 voltios durante 3 horas, en presencia de un tampón de transferencia NUPAGE Transfer Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0006).

25 La membrana se satura después en solución de saturación compuesta de TBS (Tris Buffer Saline 10x, Sigma #T5912 Sigma, diluida 10 veces), Tween 20 0,1% (#P5927 Sigma) y BSA 3% (Bovine Albumin Serum Fraction V, Sigma #A4503) durante 6h después de una transferencia de una duración de una noche o bien durante 1 h después de una transferencia de una duración de 3h.

30 Los anticuerpos primarios se diluyen al 1/1000e para el anticuerpo anti-fosfo AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de conejo, cat#4058 de Cell Signaling Technology) Abcam), en solución de saturación compuesta de PBS, Tween 20 0,1%, BSA 3%, después se pone bajo agitación durante la noche a 4°C.

35 Se efectúan dos aclarados de 5 minutos en solución de lavado compuesta de TBS, Tween 20 0,1% antes de la hibridación de los anticuerpos secundarios.

40 Los anticuerpos secundarios se diluyen al 1/10000e para el anticuerpo Rabbit anti-Mouse IgG HRP (W402 Promega) y al 1/10000e para el anticuerpo Goat anti-Rabbit IgG HRP (W401 Promega) en solución de saturación, y después se pone bajo agitación durante 1 h a temperatura ambiente.

45 Se efectúan dos aclarados de 30 min en solución de lavado y después se efectúa un aclarado de 5 min con H2O para eliminar el Tween 20 restante.

50 La solución de revelación se prepara volumen a volumen según la ficha técnica del Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus (Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin Elmer #NEL104).

55 La membrana se coloca durante 1 minuto en la solución de revelado, se escurre, se inserta entre dos transparentes y después se coloca en el aparato de medición para la lectura de la luminiscencia y la cuantificación de la señal. La lectura de la luminiscencia se efectúa con el aparato FujiFilm (Ray Test).

60 El aparato FUJI mide la señal total de luminiscencia obtenida (AU) para cada banda seleccionada. Después sustrae el ruido de fondo (BG) proporcional al tamaño de la banda seleccionada (Area), ruido de fondo calculado a partir de una banda de ruido de fondo específica, para obtener la señal específica (AU-BG) para cada banda. La banda obtenida en ausencia de producto y en presencia de un 0,1% DMSO se considera como el 100% de la señal. El programa calcula el % de actividad específica (Ratio) obtenido para cada banda seleccionada en función de este 100% de señal. El cálculo del porcentaje de inhibición se realiza para cada concentración según la fórmula (100% - Ratio).

65 2 experimentos independientes permiten calcular la media de los porcentajes de inhibición obtenidos a una concentración dada para los productos ensayados únicamente a una concentración.

Llegado el caso, la actividad de los productos se traduce en CI50 aproximada, obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas, y que representan la dosis que da el 50% de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.

Estudio de la expresión de pAKT en las células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida mediante la técnica MSD Multi-spot Biomarker Détection de Meso Scale Discovery (Test B):

Este ensayo se basa en la medición de la expresión de la proteína AKT fosforilada sobre la serina 473 (P-AKT-S473), en la línea de carcinoma de próstata humana PC3, mediante la técnica basada en un ensayo inmunológico sándwich utilizando el kit MSD Multi-spot Biomarker Détection de Meso Scale Discovery: kits phospho-Akt (Ser473) whole cell lysate (#K151CAD) o phospho-Akt (Ser473)/Total Akt whole cell lysate (#K151OOD). El anticuerpo primario específico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) se reviste sobre un electrodo en cada pocillo de las placas de 96 pocillos del kit MSD: después de la adición de un lisado de proteínas en cada pocillo, la revelación de la señal se

realiza mediante la adición de un anticuerpo secundario de detección marcado con un compuesto electroluminiscente. El procedimiento seguido es el descrito en el kit.

5 El día 1, las células PC3 son inoculadas en placas de 96 pocillos (TPP, #92096) a la concentración de 35000 células/pocillo en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene un 10% de suero fetal de ternera (SVF Gibco, #10500-056) y un 1% de Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), e incubadas a 37°C, un 5% CO<sub>2</sub>, durante una noche.

10 El día 2, las células son incubadas en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2h a 37°C en presencia de 5% CO<sub>2</sub>. Las moléculas diluidas en dimetilsulfóxido (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una solución madre concentrada 20 veces, siendo el porcentaje final de DMSO del 0,1%. Las moléculas son ensayadas o bien a una sola concentración inferior o igual a 10 µM, o bien a concentraciones crecientes en un intervalo que puede extenderse de menos de 1 nM a 10 µM.

15 Después de esta incubación, las células son lisadas para la preparación de las proteínas. Para ello, después de la aspiración del medio de cultivo, se añaden 50 µl de tampón de lisis Tris Lysis Buffer completo del kit MSD que contiene las soluciones de inhibidores de proteasas y fosfatasa en los pocillos y se lisan las células durante 1 h a 4°C bajo agitación. En esta etapa, las placas que contienen los lisados pueden ser congeladas a -20°C o a -80°C.

20 Los pocillos de las placas de 96 pocillos del kit MSD se saturan durante 1h a temperatura ambiente con la solución bloqueante del kit MSD. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Los lisados preparados anteriormente se transfieren en las placas Multi-spot 96 pocillos del kit MSD y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 25µl de la solución MSD sulfo-tag detection antibody en los pocillos y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 150µl de tampón de revelación Read Buffer del kit MSD en los pocillos y las placas son leídas inmediatamente sobre el instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.

30 El aparato mide una señal para cada pocillo. Unos pocillos sin células y que contienen el tampón de lisis sirven para determinar el ruido de fondo que será sustraído a todas las mediciones (min). Los pocillos que contienen unas células en ausencia del producto y en presencia del 0,1% de DMSO se consideran como el 100% de la señal (max). El cálculo del porcentaje de inhibición se lleva a cabo para cada concentración del producto ensayado según la fórmula siguiente:  $(1 - ((\text{ensayo} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min}))) \times 100$ .

35 La actividad del producto se traduce en CI<sub>50</sub>, obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representa la dosis que da el 50% de inhibición específica (CI<sub>50</sub> absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI<sub>50s</sub>.

40 La actividad inhibidora de las moléculas sobre la autofagia se mide por la translocación de la proteína LC3 del citoplasma hacia los autofagosomas. Para ello, las células Hela se han transfectado con un vector que codifica la proteína quimérica GFP-LC3. Se ha seleccionado un clon Hela que expresa la proteína GFP-LC3 de manera estable. La translocación de la proteína LC3 se determina midiendo el número de células que presentan unas granulaciones de LC3 después de un estrés metabólico, con la ayuda de un citómetro de análisis automático de imágenes iCyte (Compucyte).

45 Estudio de la translocación de la proteína LC3 en las células humanas Hela medidas por citometría de análisis de imágenes (Test C):

50 El día 1, las células Hela GFP-LC3 se insemnan en placas de 96 pocillos revestidas poly D lysine (Greiner, #655946) a la concentración de 15000 células/pocillos en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene un 10% de suero fetal de ternera (SVF Gibco, #10500-056) y un 1% de Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), e incubadas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, durante una noche.

55 El día 2, las células se lavan dos veces con EBSS (Sigma#E3024). Las células se incuban después en EBSS, 10 µM de hidroxiclороquina y unos productos a ensayar durante 2h a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>. Las moléculas se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650). El porcentaje final de DMSO es del 0,1%. Las moléculas se ensayan a concentraciones crecientes en un intervalo que puede extenderse de 10 nM a 1 µM.

60 Después de esta incubación, las células se fijan con un 4% de paraformaldehído (Sigma#HT501128 4L) durante 10 min. Las células se lavan después 2 veces con PBS, después se colorean los núcleos con 2 µg/ml de Hoechst 33342 (Invitrogen#H3570) Las placas de 96 pocillos se leen después con el citómetro análisis de imagen iCyte (Compucyte). El analizador cuantifica el número de células que presentan unas granulaciones de LC3. Una célula es considerada como positiva cuando presenta al menos 4 granulaciones de LC3. El porcentaje de células que presenta más de 4 granulaciones se calcula con respecto al número total de células.

65

La actividad del producto se traduce en CI50, obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da el 50% de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50s.

- 5 Los resultados obtenidos para los productos en ejemplos en la parte experimental son dados en la tabla de resultados farmacológicos siguiente:

Tabla 1 de resultados farmacológicos:

Ejemplo	Ensayo A*	Ensayo B*	Ensayo C*
Ejemplo 1	100	3	44
Ejemplo 2	324		145
Ejemplo 3	634		493
Ejemplo 4	25		107
Ejemplo 5	30		73
Ejemplo 6	1644		81
Ejemplo 7			71
Ejemplo 8	15		13
Ejemplo 9			191
Ejemplo 10	16		31
Ejemplo 11			235
Ejemplo 12	77		194
Ejemplo 13			822
Ejemplo 14	174		10000
Ejemplo 15	121		72
Ejemplo 16	79		
Ejemplo 17			345
Ejemplo 18			39
Ejemplo 19		26	425
Ejemplo 20		18	703
Ejemplo 21		7	>1000
Ejemplo 22		59	872
Ejemplo 23			2116
Ejemplo 24		13	314
Ejemplo 25		28	621
Ejemplo 26		16	
Ejemplo 27		24	51
Ejemplo 28		10	198
Ejemplo 29		6	261
Ejemplo 30		89	>1000
Ejemplo 31		60	334
Ejemplo 32		22	>1000
Ejemplo 33		42	461
Ejemplo 34		159	1000
Ejemplo 35		32	>1000
Ejemplo 36		4	995
Ejemplo 37		19	737
* Ensayos A ,B y C: CI50 (nM)			

10

Ensayo de actividad anti-palúdica

Los ensayos de actividad antipalúdica se efectúan según el micro-método radioactivo de Desjardins (R.E. Desjardins, C.J. Canfield, J.D. Haynes, J.D. Chulay, Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 16, 710-718). Los ensayos se realizan en microplacas de 96 pocillos (Test Plates Réf. 92696, Techno Plastic Products Ag, Zollstrasse 155, CH-8219 Trasadingen). Las cepas de *P. falciparum* se ponen en cultivo en soluciones de RPMI 1640 complementado con un 5% de suero humano con un hematocrito al 2% y una parasitemia al 1,5%. Para cada uno de los ensayos, los parásitos se incuban con unas concentraciones seleccionadas de profármacos durante 48 h a 37°C en atmósfera húmeda y al 5% de CO<sub>2</sub>. La artemisinina, el artesunato así como la cloroquina di-fosfato se utilizan como moléculas de referencia. La primera dilución del profármaco se realiza a 1 mg/ml en dimetilsulfóxido. El intervalo de diluciones de las soluciones hijas sucesivas se realiza también en dimetilsulfóxido. Cada dilución hija se diluye después al 1/50 en RPMI 1640 complementado con un 5% de suero humano, el conjunto de las diluciones se realizan a 37°C. Estas diluciones se añaden después a los parásitos en cultivo en microplacas. Después de la adición del profármaco, los parásitos están se cultivan en RPMI 1640 con un 5% de suero humano y con un 1% de

20

sulfóxido de dimetilo. El crecimiento de los parásitos se mide por la incorporación de hipoxantina tritiada (añadida 24 h después del principio de la exposición al profármaco) comparada con la incorporación en ausencia de profármaco.

5 La actividad del producto se traduce en % de inhibición del crecimiento de *P. falciparum* (altamente resistente a la cloroquina cepa Fcm29-Cameroun) a 1  $\mu\text{M}$  y 0,1  $\mu\text{M}$  en un ensayo *in vitro* que utiliza unos eritrocitos humanos infectados.

Los resultados obtenidos para los productos en Ejemplos en la parte experimental se dan en la tabla 2 de resultados farmacológico siguiente:

10

- Tabla 2 de resultados farmacológicos:

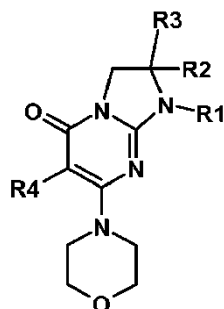
Ejemplo	<i>P. falciparum</i> % de inhibición 1 $\mu\text{M}$	<i>P. falciparum</i> % de inhibición 0.1 $\mu\text{M}$
Ejemplo 1	93	67
Ejemplo 3	95	15
Ejemplo 4	97	54
Ejemplo 10	97	38
Ejemplo 11	13	/
Ejemplo 15	101	39
Ejemplo 26	75	14
Ejemplo 27	53	/
Ejemplo 28	53	14
Ejemplo 29	52	/
Ejemplo 39	85	39
Ejemplo 40	80	20
Ejemplo 41	78	/
Ejemplo 42	78	/
Ejemplo 43	74	22

15



## REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I):



5

en la que:

R1 representa un radical -L-arilo o -L-heteroarilo, tal que L representa:

10

o bien un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO,

15

o bien un grupo L'-X en el que L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre;

20

estando los radicales arilo y heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO<sub>2</sub>Rz, -CORy, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo y heterocicloalquilo, ellos mismos eventualmente sustituidos par uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y NRvRw;

25

pudiendo los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo contener además un radical oxo;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

30

R3 representa un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

35

siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo; o bien Rx y Ry forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

40

siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heterocicloalquilo; o bien Rv y Rw forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

45

estando los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH<sub>2</sub>; NHalk y N(alk)<sub>2</sub>;

50

Rz representa los valores de Ry con la excepción de hidrógeno;

siendo Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO<sub>2</sub>Rz seleccionados entre los significados indicados anteriormente para Rx, Ry, y Rz;

55

siendo los radicales alquilo (alk), alcoxi y alquiltio anteriores lineales o ramificados y conteniendo 1 a 6 átomos de carbono,

5 siendo dichos productos de fórmula (I) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantioméricas y diaestereoisoméricas, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2. Productos de fórmula (I) tales como se definen en la reivindicación 1 en la que:

10 R1 representa un radical -L-fenilo o -L-heteroarilo, tal que L representa: o bien un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO,

15 o bien un grupo L'-X en el que L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre;

20 estando los radicales fenilo y heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales -NRxRy, alcoxi y alquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi y alquilo ellos mismos eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de halógeno;

25 R2 representa un radical alquilo;

R3 representa un radical alquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

30 siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o bien Rx y Ry forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical morfolino;

35 siendo todos los radicales alquilo (alk) o alcoxi anteriores lineales o ramificados y contienen de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

40 3. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que responden a las fórmulas siguientes:

45 - (2S)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

50 - (2S)-1-bencil-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

55 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-fenoxietíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-(fenilsulfanil)etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

60 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2R)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-2-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

65 - (2S)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

## ES 2 627 428 T3

- (2S)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 5 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 10 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R)-1-fenilpropil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-[4-(morfolin-4-il)fenil]etil]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 15 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(1-feniletíl)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2,2-dimetil-7-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 20 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-bencil-6-fluoro-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 25 - (2S)-1-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilcarbonil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 30 - (2S)-1-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- trifluoro acetato de (2S)-1-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinoléin-6-il]metil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 35 - (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(2,3-difluorobencil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 40 -(2S)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 45 - (2S)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 50 - (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletíl]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 55 - (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R o 1S)-1-feniletíl]-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 60 - (2S)-1-[(2-clorofenil)carbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)carbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona
- 65 - (2S)-1-[(1 R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

- (2S)-1-[(1 R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona

5 - (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

- (S)-1-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

10 - (S)-1-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

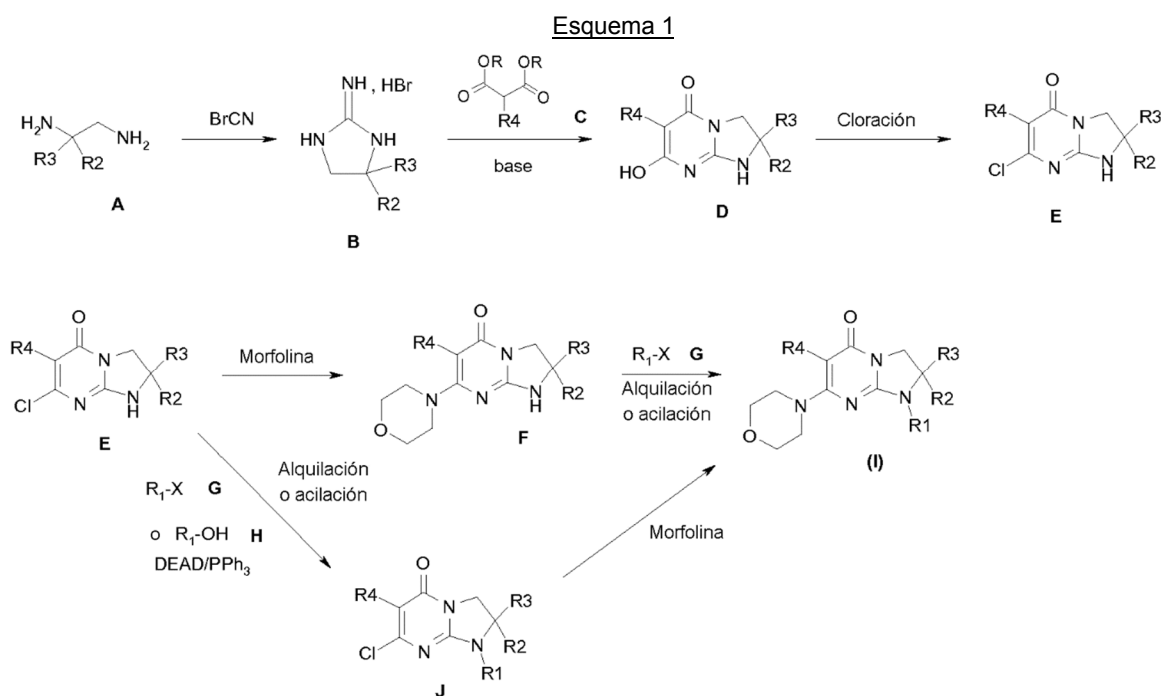
15 - (S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

- (S)-1-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

20 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1 tal como se define a continuación

25



En el que los sustituyentes R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y en el que R representa alquilo. X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo sulfonilo tal como trifluorometilsulfonilo.

30

5. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

35

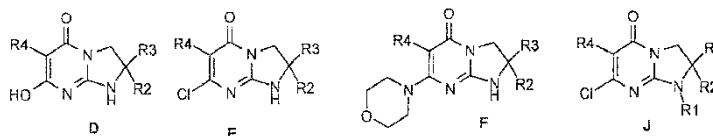
6. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

40

7. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno al menos de los productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

8. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como inhibidores de fosforilación de AKT.

5 9. Como productos industriales, los intermedios de síntesis de fórmulas D, E, F y J tales como se definen en la reivindicación 4 anterior y recordados a continuación:



10 en las que R1, R2, R3 y R4 tienen las definiciones indicadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

10 10. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres.

15 11. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

12. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a agentes citotóxicos.

20 13. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis.

25 14. Productos según la reivindicación anterior para su utilización para el tratamiento de tumores y/o de metástasis en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de endometrio, de pulmón, los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

30 15. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

16. Productos de fórmula (1) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres, solos o en asociación.

35 17. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la prevención o el tratamiento de enfermedades lisosomales.

40 18. Productos según la reivindicación anterior para la prevención o el tratamiento de la glicogenosis de tipo II o la enfermedad de Pompe.

19. Productos tales como se definen en la reivindicación 17, caracterizados por que se utilizan solos o en asociación.

45 20. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de enfermedades parasitarias.

21. Productos según la reivindicación anterior para la prevención o el tratamiento de la malaria, de la enfermedad del sueño, de la enfermedad de Chagas, de las leishmaniosis.